

Aus der  
Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie  
und Onkologie der Universitätsklinik Marburg  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Vergleich zwischen DXA und sechs  
verschiedenen quantitativen  
Ultraschallgeräten (QUS)  
bei Frauen mit Hüftfraktur**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von:  
Padideh Imani-Mollaiyan (geb. Imani)  
aus Mannheim

Marburg 2018

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg

am 27.09.2018

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. P. Hadji

1. Korreferent: Frau Prof. Dr. M. Kühnert

Für die Bahá'is im Iran,  
die aufgrund ihrer Religion  
nicht studieren dürfen

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	7
1.1	Osteoporose .....	7
1.1.1	Definition .....	7
1.1.2	Epidemiologie .....	9
1.1.3	Anatomie und Pathophysiologie .....	10
1.1.4	Klassifikation und Ätiologie .....	13
1.1.5	Klinik .....	14
1.1.6	Risikofaktoren .....	15
1.1.7	Diagnostik .....	19
1.1.7.1	Basisdiagnostik .....	19
1.1.7.2	Risikovorhersagemodelle .....	19
1.1.7.3	Anamnese .....	21
1.1.7.4	Klinischer Befund .....	21
1.1.7.5	Bildgebung .....	22
1.1.7.5.1	Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) .....	22
1.1.7.5.2	DXA .....	23
1.1.7.5.3	QCT .....	24
1.1.7.5.4	Röntgen .....	24
1.1.7.5.5	QUS .....	25
1.1.7.6	Labordiagnostik, Histologie und Genetik .....	28
1.1.8	Therapie .....	28
1.2	Schenkelhalsfraktur .....	33
1.2.1	Definition und Epidemiologie .....	33
1.2.2	Ätiologie .....	35
1.2.3	Klassifikation .....	36
1.2.4	Klinik .....	39
1.2.5	Diagnostik .....	40
1.2.5.1	Bildgebung .....	40
1.2.5.2	Labor .....	40
1.2.6	Differentialdiagnosen .....	40
1.2.7	Therapie .....	41
2	Fragestellung .....	43

3	Material und Methoden .....	43
3.1	Ethik-Erklärung .....	43
3.2	Studiendesign .....	43
3.3	Population und Auswahlkriterien .....	43
3.4	Untersuchungsablauf .....	44
3.5	QUS .....	44
3.5.1	Physikalische Grundlagen .....	44
3.5.2	SOS .....	45
3.5.3	BUA .....	47
3.5.4	Achilles .....	51
3.5.5	InSight .....	53
3.5.6	Sahara .....	54
3.5.7	DBM Sonic BP .....	54
3.5.8	Omnisense .....	57
3.5.9	QUS-2.....	58
3.6	DXA.....	59
3.6.1	Technische und allgemeine Grundlagen .....	59
3.6.2	Praktische Durchführung der Messung.....	60
3.7	Messinterpretation.....	62
3.8	Hauptkriterium.....	63
3.9	Statistik .....	63
4	Ergebnisse.....	64
4.1	Basisauswertung.....	64
4.2	Vergleich zwischen Fraktur- und Kontrollgruppe.....	64
4.3	Gematchter Vergleich zwischen Fraktur- und Kontrollgruppe .....	67
4.4	Frakturdiskrimination.....	68
4.4.1	DXA .....	69
4.4.2	Achilles .....	69
4.4.3	InSight .....	69
4.4.4	Sahara .....	70
4.4.5	DBM Sonic BP .....	70
4.4.6	Omnisense .....	70
4.4.7	QUS-2.....	70
4.5	Vergleich zwischen QUS-Parameter und DXA .....	75
5	Diskussion .....	78

6	Zusammenfassung (englisch).....	82
7	Literaturverzeichnis.....	83
8	Abkürzungsverzeichnis .....	103
9	Abbildungsverzeichnis .....	105
10	Tabellenverzeichnis.....	107
11	Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	108
12	Danksagung .....	109

## **1 Einleitung**

Aufgrund einer immer älter werdenden Gesellschaft sind Menschen vermehrt mit der Erkrankung der Osteoporose konfrontiert. Deswegen ist es von großer Bedeutung, diese Krankheit zu verstehen, zu diagnostizieren und frühzeitig zu behandeln. Die Erkrankung wird in den meisten Fällen zu spät entdeckt, da Osteoporose selbst asymptomatisch ist und erst durch die Komplikation einer Fraktur in Erscheinung tritt. Als Goldstandard der apparativen Diagnostik gilt die Knochendichtemessung mittels DXA. Da die Anschaffung eines solchen Gerätes mit hohen finanziellen Kosten verbunden ist, Röntgenstrahlen zum Einsatz kommen und die Größe der Geräte eine gewisse Inflexibilität mit sich bringen, ist eine mobile Nutzung unmöglich. Aus diesem Grund wurde in den letzten 30 Jahren vermehrt versucht das Spektrum der Diagnostikmethoden zu erweitern. Eine Option liegt hierbei in der Quantitativen Ultrasonometrie (QUS), da sie klein, dadurch gut transportfähig, und günstiger ist. Außerdem kommt es bei der QUS nicht zur Anwendung von Röntgenstrahlung, was einen weiteren Vorteil der Ultraschallmethode darstellt.

Die DVO-Leitlinien stellen eine empfohlene Struktur für postmenopausale Frauen und Männer über dem 50. Lebensjahr dar, anhand dieser Osteoporose, bzw. das Risiko an Osteoporose zu erkranken, frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden kann. (DVO 2017a)

### **1.1 Osteoporose**

#### **1.1.1 Definition**

Laut der aktuellsten Leitlinie (DVO 2017a) ist Osteoporose eine systemische Skeletterkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch

- eine niedrige Knochenmasse und
- eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes,

die zu einer vermehrten Knochenbrüchigkeit und dementsprechend zu einer erhöhten Morbidität in der älteren Bevölkerung führt.

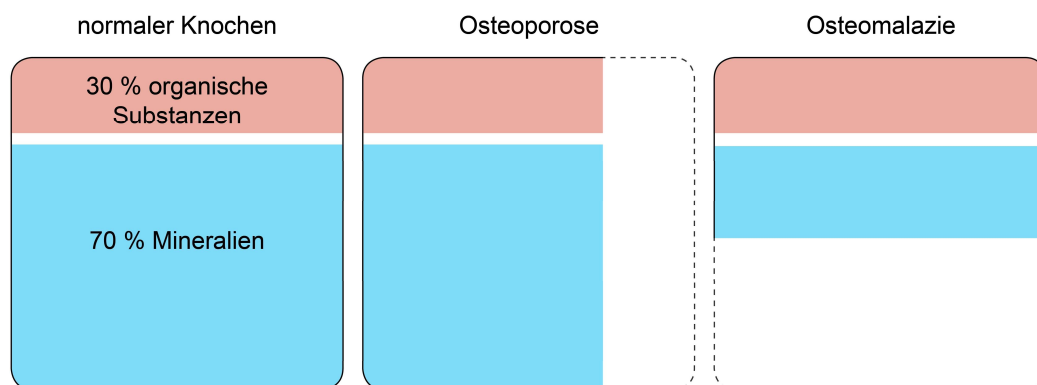
Zusätzlich definiert die WHO bei der Knochendichtemessung DXA einen T-Score-Wert  $\leq -2,5$  als Osteoporose-bestimmend. Der T-Score wird dabei als Standardabweichung vom Mittelwert dargestellt und definiert sich als

Abweichung der Knochendichte von Frauen im Alter von 20 bis 29 Jahren. Eine Standardabweichung beträgt, im Vergleich zu gesunden jungen Frauen, ungefähr 10 – 15% einer Ab- bzw. Zunahme der Knochendichte. (Kanis 2007; WHO 1994)

Man kann diese Definition ebenfalls für Männer über dem 50. Lebensjahr nutzen. Dabei beziehen sich die T-Scores auf ein Männerkollektiv. (DVO 2017a; ISCD 2013)

Die WHO-Definition gilt zudem nur, wenn man alle anderen möglichen Ursachen bzw. Krankheiten, die zu einer Verringerung der Knochendichte führen, ausschließen kann. Differentialdiagnostisch ist dabei u.a. zu denken an (DVO 2017a; Diab and Watts 2013):

- eine Osteomalazie, die aufgrund eines Vitamin D-Mangels zu einer verringerten Knochenmasse führt,
- einen primären Hyperparathyreoidismus, welches aufgrund eines erhöhten Parathormonspiegels ebenfalls zu Knochenabbau führt.



**Abb. 1: Differentialdiagnostische Unterschiede auf Ebene der Knochendichte (modifiziert nach Niethard, Pfeil, and Biberthaler 2017)**

Jedoch ist die WHO-Definition sehr einseitig, da sie sich nur auf die Knochendichte bezieht. Sie geht dabei nicht auf die Risikofaktoren ein, die im Kapitel 1.1.6 beschrieben werden. (DVO 2017a)

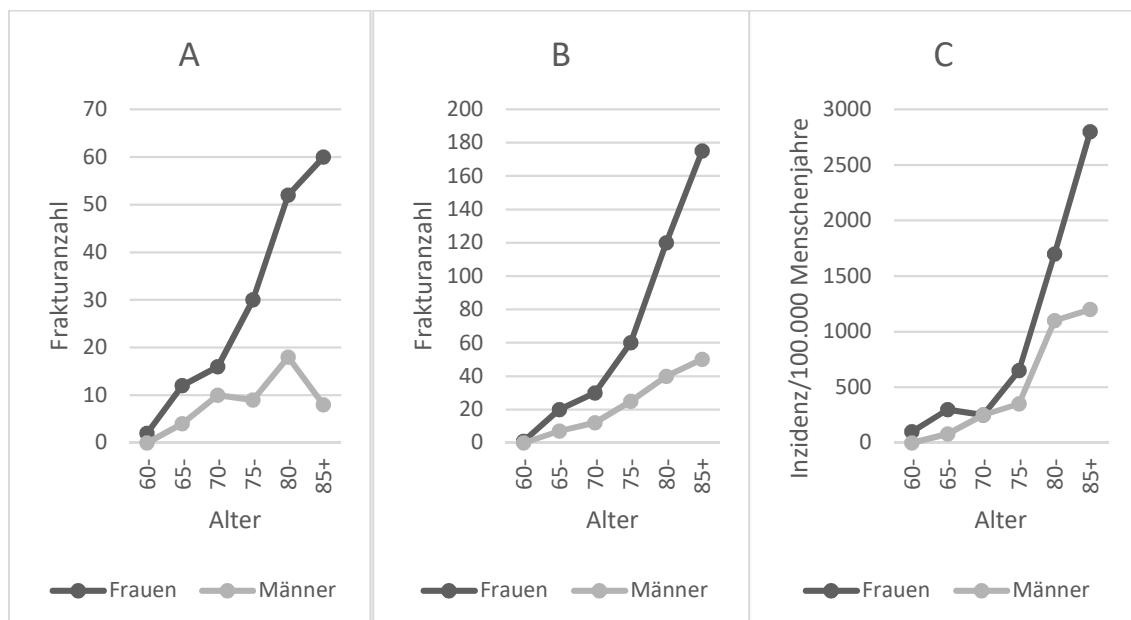


### 1.1.2 Epidemiologie

Osteoporose gilt als die häufigste Knochenerkrankung bei Menschen im höheren Alter. Nach der Menopause entwickeln 30% aller Frauen Osteoporose. (WHO 1994)

In Deutschland liegen diesbezüglich nur wenige epidemiologische Daten vor. Die ersten gesicherten Prävalenzzahlen stammen aus 2003. Diese zeigen auf, dass in dem Jahr 7,8 Millionen Menschen mit Osteoporose betroffen waren, von denen 83% Frauen waren. (Häussler et al. 2007) Mittels einer aktuelleren epidemiologischen Studie (BEST-Studie) aus dem Jahr 2009 konnte, mithilfe von Versichertendaten der Techniker Krankenkasse, eine Prävalenz von 14% unter den Versicherten festgestellt werden. Dabei waren 24% der Frauen und 6% der Männer betroffen. (Hadji et al. 2013) Bei über 70-jährigen Frauen steigt die Prävalenz auf 45%, bei Männern über 70 Jahre auf 17% an. (Scheidt-Nave, Banzer, and Abendroth 1997)

Nach einer Adjustierung bzgl. Alter und Risikofaktoren haben Männer ein dreifach niedrigeres Hüftfrakturrisiko als Frauen. Mit dem Alter steigt die Inzidenz einer Hüftfraktur bis zu einem Peak im Alter von 80 – 84 Jahren, danach fällt diese wieder ab. (Dy et al. 2011; Chang et al. 2004)



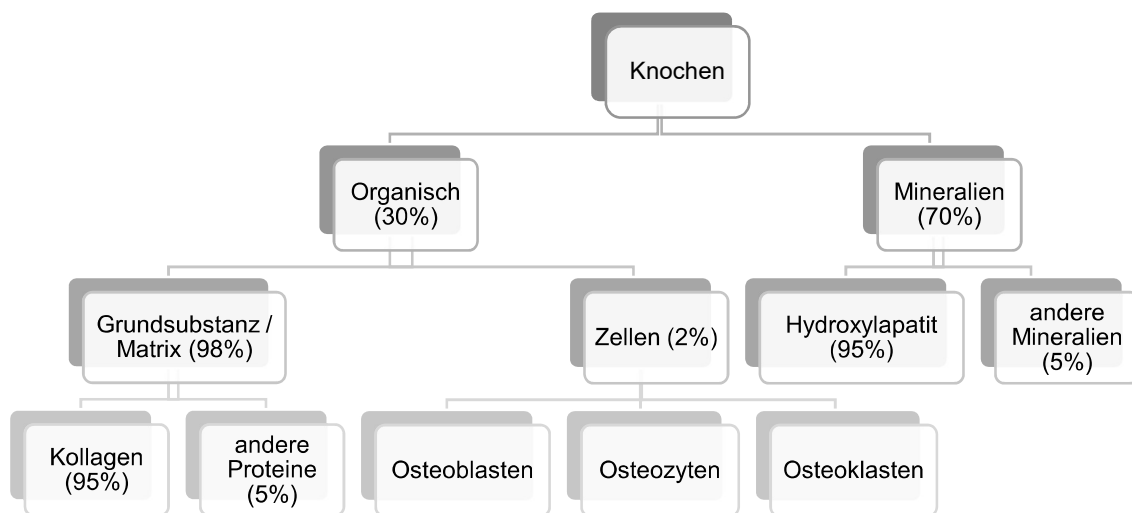
**Abb. 2: Inzidenz bei Männern und Frauen im höheren Alter (A: Absolute Frakturanzahl, B: Kumulative Frakturanzahl, C: Inzidenz/100.000 Menschenjahre) (modifiziert nach Chang et al. 2004)**

### 1.1.3 Anatomie und Pathophysiologie

Man teilt die Knochenstruktur in zwei Typen ein (Niethard, Pfeil, and Biberthaler 2017):

- Kompakta aus kortikalem Knochen
- Spongiosa aus trabekulärem Knochen

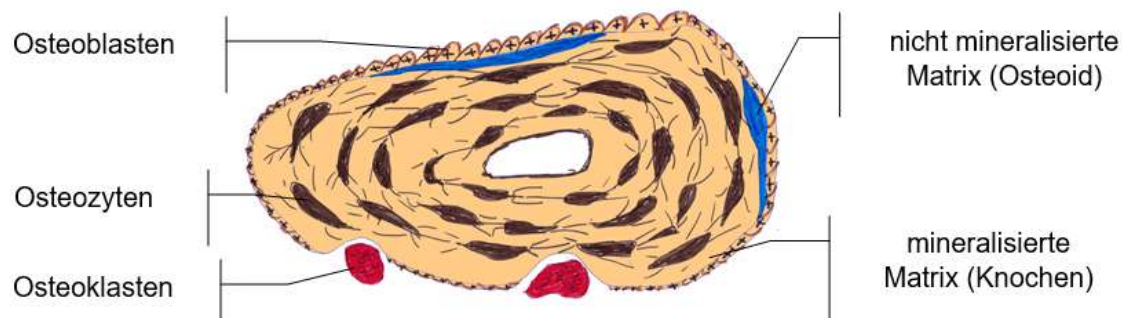
Die Knochenbestandteile können in der folgenden Abbildung nachvollzogen werden (Niethard, Pfeil, and Biberthaler 2017):



**Abb. 3: Knochenaufbau (modifiziert nach Niethard, Pfeil, and Biberthaler 2017)**

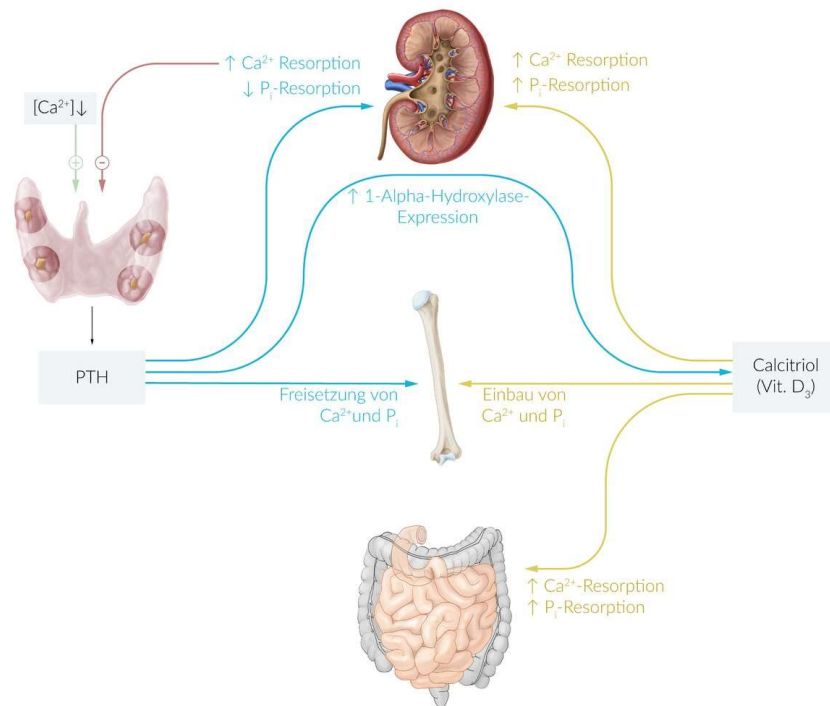
Der Knochen als ein dynamisches Organ befindet sich in ständigen Auf- und Abbauprozessen. Für den Knochenabbau sorgen Osteoklasten, mehrkernige Riesenzellen, die ursprünglich aus Monozyten entstehen und somit mit den Makrophagen verwandt sind. (Niethard, Pfeil, and Biberthaler 2017) Osteoklasten haben eine kurze Lebensdauer, in der sie sehr effektiv und schnell arbeiten. Sie resorbieren Knochen und bilden in zwei bis drei Wochen Resorptionslakunen aus. Osteoblasten benötigen allerdings zum Aufbau von neuem Knochen und zur Füllung der entstandenen Lakunen bis zu drei Monaten. (Langenbeck 2005) Um die Tätigkeit eines Osteoklasten auszugleichen, werden ungefähr 100 Osteoblasten benötigt. Dabei synthetisieren die Osteoblasten Osteoide, welche aus Kollagen Typ I, Osteokalcin, Osteonektin und Bone Morphogenetic Protein (BMP) bestehen. Die stellen die noch nicht mineralisierte

Matrix dar. Da die Sekretion in alle Richtungen stattfindet, mauern sich Osteoblasten selbst ein und werden dann im eingemauerten Zustand als Osteozyten bezeichnet. Die Osteozyten stehen dann über verzweigte Kanälchen miteinander in Kontakt. Diese dienen dem Stofftransport. (Niethard, Pfeil, and Biberthaler 2017)



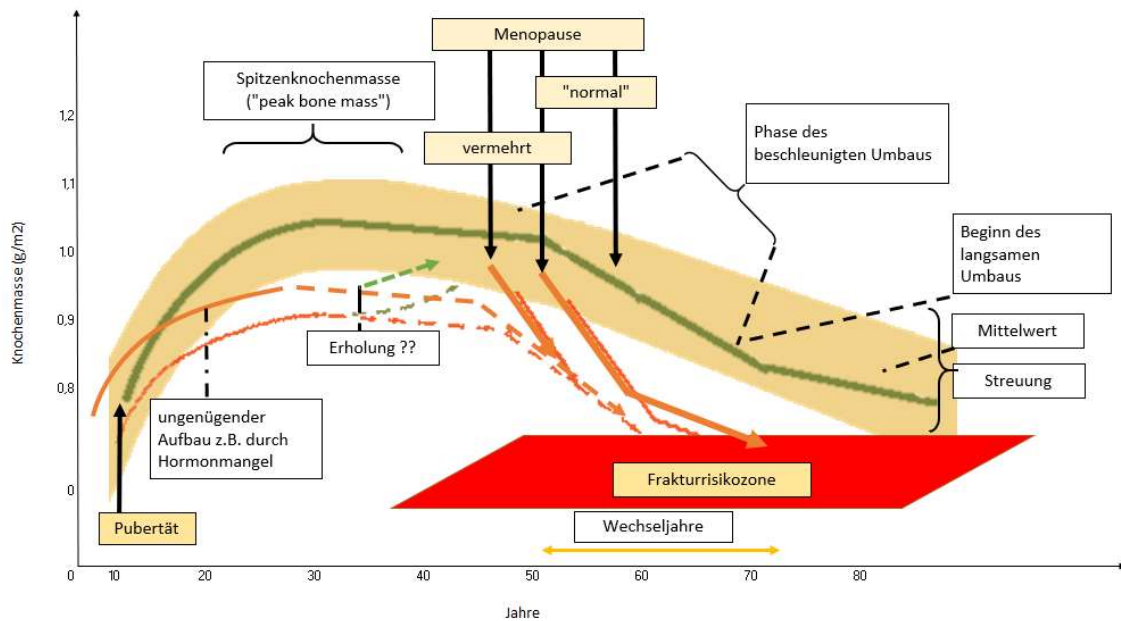
**Abb. 4: Anatomie des Knochens (modifiziert nach Niethard, Pfeil, and Biberthaler 2017)**

Für die Regulation des Knochenumbaus sind Hormone und lokale Faktoren verantwortlich. Die größte regulatorische Wirkung haben Vitamin D3 und Parathormon über den Calciumhaushalt. Beide fungieren hauptsächlich bei Calciummangel. Parathormon wirkt im Knochen über eine Osteoklastenaktivierung zur Freisetzung von Calcium und Phosphat, in der Niere wird Calcium rückresorbiert und Phosphat vermehrt ausgeschieden. Zudem fördert es die Vitamin D3-Bildung. Vitamin D3 wiederum sorgt für eine Resorption von Calcium und Phosphat in den Knochen und eine Resorption beider Metabolite aus Darm und Niere. (Amboss Miamed and Borges 2018; Pape, Kurtz, and Silbernagel 2018; Bartl and Bartl 2016) Eine niedrige Vitamin D-Synthese bei älteren Frauen entsteht am ehesten aufgrund einer niedrigeren 7-Dehydrocholesterol-Konzentration durch eine verminderte Bildung in der Haut meist durch eine zu geringe Sonnenlichtexposition. (Hill and Aspray 2017; MacLaughlin and Holick 1985)



**Abb. 5: Regulation vom Calcium- und Phosphathaushalt (genehmigt von Amboss Miamed and Borges 2018)**

Die Menopause bezeichnet den Zeitpunkt ein Jahr nach der letzten Menstruation. Diese liegt in Deutschland derzeit im Durchschnittsalter von 52 Jahren. Nach der Menopause schwindet das Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau von Knochenmasse durch den abfallenden Östrogenspiegel. Der Abbauprozess dominiert und die Knochendichte beginnt abzunehmen. Dadurch entsteht eine negative Bilanz. (Bartl 2014a) Ein Verlust an Knochensubstanz von 1-2% /Jahr gilt als physiologisch. Ein Drittel der postmenopausalen Frauen weist jedoch zum Teil einen deutlich höheren jährlichen Abfall der Knochenmasse von bis zu 10% auf. Deswegen werden sie „fast looser“ bzw. diese Phase als „High-Turnover“-Zustand bezeichnet. (Bartl 2014a; Hadji et al. 2002) Im höheren Alter sinkt der jährliche Massenverlust, da die Abbauprozesse langsamer ablaufen als in der „High-Turnover“-Phase.



**Abb. 6: Abhängigkeit zwischen Alter und Knochenmasse (modifiziert nach Hadji et al. 2002)**

#### 1.1.4 Klassifikation und Ätiologie

Osteoporose kann primäre oder sekundäre Ursachen haben. Die **primäre Osteoporose** teilt man wie folgt ein (Dobbs, Buckwalter, and Saltzman 1999):

- **Typ I-Osteoporose:** Dieser Typ tritt postmenopausal auf. 80-90% aller Osteoporose Erkrankten haben eine Typ-I-Osteoporose.
- **Typ II-Osteoporose:** Diese wird auch senile Osteoporose genannt.

Merkmal	Osteoporose-Typ I	Osteoporose-Typ II
Alter	50 – 70 Jahre	> 70 Jahre
Geschlecht (w : m)	6 : 1	2 : 1
Knochenverlust	Überwiegend trabekulär	Trabekulär und kortikal gleichermaßen
Häufigste Frakturen	Wirbelkörper und Unterarm	Schenkelhalsfraktur am Femur und Wirbelkörper
Ätiologische Faktoren	u.a. Östrogenmangel	Alterungsprozess, Bewegungsmangel

**Tab. 1: Vergleich von Typ I- und II- Osteoporose (modifiziert nach Herold 2015; Dobbs, Buckwalter, and Saltzman 1999)**

**Sekundäre Osteoporose** kommt bei 20 - 40% der Frauen und bei 65% der Männer vor. (Dy et al. 2011) Dieser kann entstehen durch (DVO 2017a; Herold 2015; Hofbauer, Hamann, and Ebeling 2010):

- endokrine Ursachen, wie z.B. Hyperkortisolismus, Hyperthyreose oder Hypogonadismus
- Immobilisation
- Malabsorptionssyndrom, Anorexia nervosa
- Hämatologische Erkrankungen (z.B. Lymphom, Multiples Myelom)
- Medikamente oder Noxen
- Osteoporose-assoziierte Erkrankungen (z.B. Rheumatoide Arthritis, M. Crohn, Diabetes Mellitus Typ 1)
- hereditäre Krankheiten (z.B. Osteogenesis imperfecta)

Die klinischen Stadien der Erkrankung sehen wie folgt aus (Herold 2015; Hadji et al. 2002):

- 0 ➔ Osteopenie (Vorstufe der Osteoporose)
- 1 ➔ Osteoporose (auch präklinische Osteoporose genannt)
- 2 ➔ Manifeste Osteoporose (mit Fraktur)

### **1.1.5 Klinik**

Klinische Symptome der eigentlichen Osteoporose sind bisher nicht bekannt bzw. nicht eindeutig bewiesen. (Wilson, Sharp, and Davie 2012) Rückenschmerzen sind einer der Hauptbeschwerden, mit dem sich Patienten beim Arzt vorstellen. (Amboss Mamed and Trautfelder 2018; Bartl and Bartl 2016)

Als Folge der Osteoporose entstehen Frakturen, die die eigentlichen Beschwerden auslösen. Der Bruch führt zu Schmerzen, die akut oder chronisch auftreten können. Einschränkungen der Lebensqualität (Borgström et al. 2006), der Funktion (Edwards et al. 2010) und der Mobilität sind möglich. Zudem führen Frakturen zu einer erhöhten Mortalität (Ioannidis et al. 2009), die ihren Höhepunkt im ersten Jahr nach Frakturgeschehen hat. (DVO 2017a)

Bei Männern ohne anamnestisch bekannte Stürze ist das Sturzrisiko nicht mit Osteoporose assoziiert. (Lin et al. 2014)

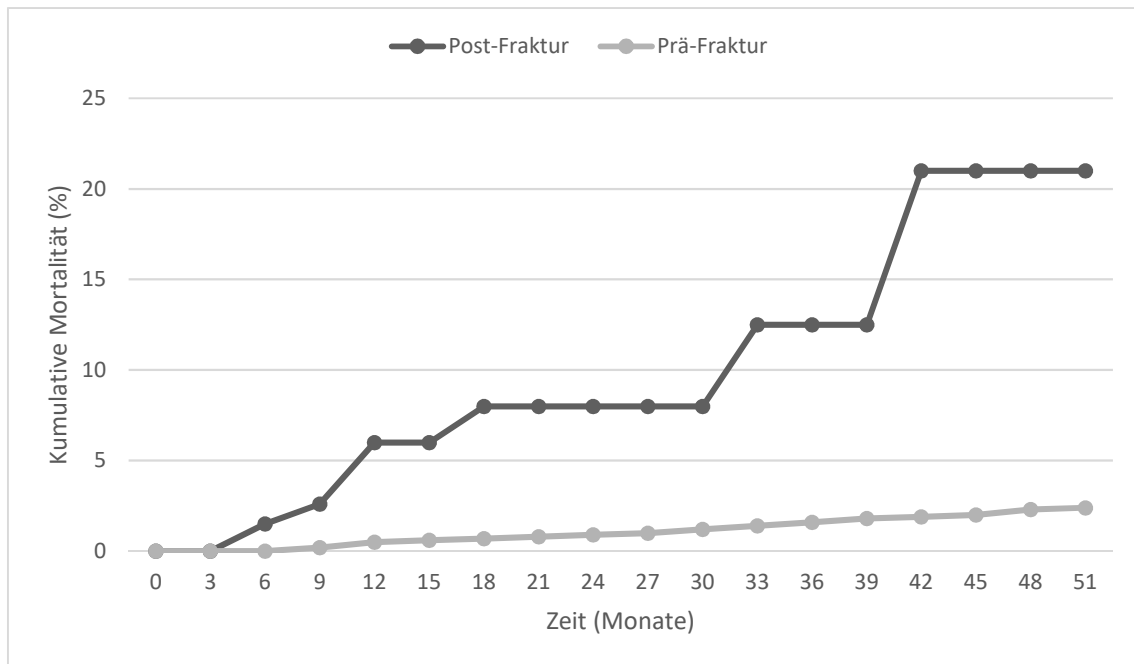


Abb. 7: Mortalitätskurve (modifiziert nach Cauley et al. 2000)

In Verbindung mit der Erkrankung der Osteoporose zeigen sich vermehrt auch kardiovaskulären Erkrankungen. (Sennerby et al. 2009)

### 1.1.6 Risikofaktoren

Als Risikofaktoren werden in der aktuellen DVO-Leitlinie solche definiert, die in prospektiven Studien ein relatives Risiko, eine osteoporosebedingte Fraktur zu bewirken, von mindestens 1,5-fach aufzeigen. Dabei wird unterschieden zwischen einem mäßigen (relatives Risiko bis dreifach) und einem starken Risiko (relatives Risiko  $\geq$  dreifach). Zu den aktuellen Risikofaktoren gehören (DVO 2017a):

- **Glukokortikoide:** Bei einer täglichen oralen Dosis von mindestens 7,5mg Prednisolon bzw. einem Äquivalenten liegt das adjustierte relative Risiko für eine nichtvertebrale Fraktur bei 1,64, für eine proximale Femurfraktur bei 2,27 und für vertebrale Frakturen bei 5,18. (Van Staa, Leufkens, and Cooper 2002) Bei COPD-Patienten über 50 Jahren wird eine inhalative

hochdosierte Glukokortikoidtherapie als mäßiger Risikofaktor für Frakturen vermutet. (Loke, Cavallazzi, and Singh 2011) Bei Asthma-Patienten mit einer langfristigen (> 12 Monate) inhalativen Glukokortikoidtherapie konnte kein Zusammenhang mit Frakturen gefunden werden. (Loke et al. 2015)

- **Prävalente Frakturen:** Das Risiko für Wirbelkörperfrakturen steigt mit der Anzahl und dem Schweregrad von Wirbelkörperfrakturen in der Vorgeschichte. Das relative Risiko liegt dabei bei 2- bis > 10-fach. Singuläre nichtvertebrale Frakturen (außer Sprunggelenksfrakturen und Frakturen an Finger und Zehen) bei Frauen und Männern nach dem 50. Lebensjahr ist nur ein mäßiger Risikofaktor mit einem relativen Risiko von etwa 1,9. (Pritchard et al. 2012; Kanis et al. 2004) Bei postmenopausalen Frauen mit nichtvertebralen Frakturen in der Vergangenheit steigt das Risiko für Folgefrakturen mit der Anzahl der Vorfrakturen. Bereits zwei Vorfrakturen stellen ein starkes Risiko für Folgefrakturen dar. (Gehlbach et al. 2012) Da die Studienlage diesbezüglich noch nicht ausreichend ist, empfiehlt die DVO eine Einzelfallentscheidung bei der Einbeziehung der multiplen Vorfrakturen in den vergangenen zehn Jahren als starken Risikofaktor für die Therapieentscheidung. (DVO 2017a) Im Allgemeinen scheint im ersten Jahr nach einer Fraktur das Risiko für eine erneute Fraktur am höchsten zu sein. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass auch bei länger zurückliegenden Frakturen der „Major Fractures“, zu denen klinische Wirbelkörper-, proximale Femur-, Humerus- und distale Radiusfraktur gehören, ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt. (Giangregorio and Leslie 2010) Deswegen wird nach einem Niedrigtrauma schnell möglichst eine Basisdiagnostik empfohlen. (DVO 2017a)
- **Lebensalter:** Das Alter ist ein maßgebender Faktor in Bezug auf das Frakturrisiko. Es ist unabhängig von der Knochendichte und von anderen Risikofaktoren. Die Inzidenz einer Oberschenkelhalsfraktur steigt zwischen dem 50. und 90. Lebensjahr um das 2- bis 4-fache pro Dekade. Besonders die „Major Fractures“ zeigen in dieser Zeit eine Verdopplung der Inzidenz. (Kanis et al. 2005; Albrand et al. 2003; Kanis et al. 2001)



- **Untergewicht, Gewichtsabnahme und Anorexia nervosa:** Alle drei Aspekte sind mäßige Risikofaktoren für Frakturen. Ein BMI < 20 ist mit einer niedrigen Knochendichte verknüpft, welches wiederum mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert ist. Das relative Risiko für eine proximale Femurfraktur bei Männern und Frauen ist um das 2-fache erhöht. Ein erhöhtes Risiko liegt auch für nichtvertebrale und vertebrale Frakturen vor. (Johansson et al. 2014; Neill et al. 2003; Young, Myers, and Provenzano 2001; Margolis et al. 2000) Patientinnen mit Anorexia nervosa haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Osteoporose und osteoporotische Frakturen, besonders Hüftfrakturen. (Solmi et al. 2016; Johansson et al. 2014)
- **Nikotin:** Nikotin ist bei beiden Geschlechtern ein mäßiger unabhängiger Risikofaktor (Relatives Risiko von 1,2 - 1,8). (Kanis et al. 2005) Es liegt ein signifikanter Zusammenhang zwischen Raucherinnen und Hüftfraktur, im Vergleich zu Nicht-Raucherinnen, vor. Die Anzahl der täglichen Zigaretten scheint dabei eine Rolle zu spielen: > 15 Zigaretten pro Tag zeigen ein signifikant erhöhtes Risiko. (DVO 2017a; Shen et al. 2015)

Die weiteren relevanten Risikofaktoren sind ebenfalls wichtig und können aus der folgenden Tabelle entnommen werden (DVO 2017a; Liang and Wang 2017; Abramowitz et al. 2016; Wang et al. 2016; Yuan et al. 2016; Bang et al. 2015; Heikkilä et al. 2015; Stubbs et al. 2015; Teng et al. 2015; Torsney et al. 2014; Xiao et al. 2014; Dekkers et al. 2013; Rabenda et al. 2013; Balzer et al. 2012; Cheung et al. 2012; Engström et al. 2012; Schwartz et al. 2012; Yang et al. 2012; Hoorn et al. 2011; Carbone et al. 2010; Höglér and Shaw 2010; Jokinen et al. 2010; Kim et al. 2010; Kristinsson et al. 2010; Majumdar et al. 2010; Agardh et al. 2009; Loke, Singh, and Furberg 2009; Paller et al. 2009; Vosse et al. 2009; Hadji et al. 2008; Icks et al. 2008; Cauley et al. 2007; Lewis et al. 2007; Vestergaard 2007; Nevitt et al. 2005; Kanis, Johansson, et al. 2004; Vestergaard and Mosekilde 2004; Cumming and Le Couteur 2003; Flicker et al. 2003; Espallargues et al. 2001; Young, Myers, and Provenzano 2001):

<b>Allgemeine Risiken</b>	
Geschlecht	Immobilität
Proximale Femurfraktur bei Eltern	Multiple intrinsische Stürze
Verminderte Handgriffstärke	COPD
Hyponatriämie	Vitamin D- und Kalziummangel
Homozystein-, Folsäure- und Vitamin B12-Mangel	Hochsensitives CRP
Kadmium	
<b>Spezielle Grunderkrankungen</b>	
Cushing-Syndrom und subklinischer Hyperkortisolismus	Primärer Hyperparathyreoidismus
Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz	Subklinische und manifeste Hyperthyreose
Diabetes mellitus Typ 1 und 2	Rheumatoide Arthritis
Spondylitis ankylosans	Systemischer Lupus Erythematoses
Zöliakie	B II-Magenresektion oder Gastrektomie
Epilepsie	Schizophrenie
Apoplektischer Insult	Alzheimer Erkrankung
Morbus Parkinson	Herzinsuffizienz
Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz	Alkohol und alkoholische Lebererkrankungen
<b>Medikamentöse Therapie</b>	
Hormonablative Therapie, männlicher Hypogonadismus anderer Ursache	Medikamente, die Stürze begünstigen
Schleifendiuretika	Glitazone
Aromatasehemmer	Antidepressiva / Depression
Protonenpumpenhemmer	Antiepileptika bei Patienten mit Epilepsie
Opioide	

**Tab. 2: Risikofaktoren**

Ein physiologischer Östrogenmangel als beeinflussbarer Risikofaktor kann durch Mangel oder verkürzte Expositionszeit (< 30 Jahre; bei Frauen durch eine späte Menarche und frühe Menopause) zustande kommen. (Turner, Riggs, and Spelsberg 1994)

### **1.1.7 Diagnostik**

#### **1.1.7.1 Basisdiagnostik**

Eine Basisdiagnostik wird postmenopausalen Frauen und Männern ab dem 50. Lebensjahr empfohlen, wenn aufgrund von Risikofaktoren (s. Kap. 1.1.6) ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt. Grundlage ist dabei ein > 20% erhöhtes 10-Jahres-Frakturrisiko (berechnet mithilfe des DVO-Risikomodells). Bei Patienten, Männer und Frauen, ab dem 70. Lebensjahr wird im Allgemeinen eine Basisdiagnostik empfohlen sowie regelmäßige Sturzanamnesen (aufgrund gesteigerter Sturzhäufigkeit ab dem 70. Lebensjahr). Eine Basisdiagnostik ist weiterhin indiziert, wenn QUS- oder QCT-Werte erniedrigt sind oder seltene Erkrankungen vorliegen, die zu Frakturen führen können. (DVO 2017a)

Zur Basisdiagnostik gehören Anamnese, der klinische Befund, eine DXA-Messung, ein Basislabor und ggf. weitere Bildgebung bei V.a. osteoporotische Wirbelkörperfrakturen.

#### **1.1.7.2 Risikovorhersagemodelle**

Mehrere Frakturvorhersagemodelle erfüllen laut zwei Metaanalysen die geforderten Gütekriterien. (Marques et al. 2015; Nayak et al. 2014)

**Q-Fracture Risiko Score:** Dieses Risikomodell zeigte sich in den beiden Metaanalysen als bester Score. Die Daten basieren jedoch auf einer britischen Population, sodass keine Gültigkeit auf andere Populationen nachgewiesen ist. Weiterhin fehlen im Score die Einbeziehung von einigen Risikofaktoren und der DXA-Werte. (DVO 2017a; Marques et al. 2015; Nayak et al. 2014)

**FRAX:** FRAX ist ein von der WHO entstandenes Rechenprogramm. Das 10-Jahresfrakturrisiko der „Major Fractures“ kann anhand mehrerer klinischer Risikofaktoren, den länderspezifischen Inzidenzen von Mortalitätsdaten und hüftnahen Frakturen und optional der DXA-Knochendichte am Schenkelhals berechnet werden. Da nicht alle genannten Risikofaktoren und die DXA-Messung an der LWS beim FRAX berücksichtigt werden, wurden verschiedene Verfahren entwickelt, um mehr Faktoren in das FRAX-Modell miteinzuschließen, wie z.B. die DXA-Messung an der LWS oder die Dosis von Glukokortikoiden. (DVO 2017; Kanis et al. 2010)

Die länderspezifische Mortalität ist eine Besonderheit dieses Modelles. Es hat dadurch den Nachteil, dass es zu einer Unterschätzung des 10-Jahresfrakturrisikos kommen kann bei gleichzeitig hohem 2- oder 5-Jahresfrakturrisiko. (DVO 2017a; Leslie et al. 2011)

Eine Frakturvorhersage mithilfe von FRAX konnte bereits in mehreren Studien bei Männern und Frauen aufgezeigt werden. (DVO 2017a; Fraser et al. 2011) Über eine bessere Abschätzung der therapeutischen Effizienz mithilfe von FRAX statt DXA konnte aufgrund von uneinheitlichen Studienergebnissen noch keine Aussage getroffen werden. (DVO 2017a; McCloskey et al. 2012)

**DVO-Risikomodell:** Der DVO-Score, welches 2006 entwickelt wurde und seitdem in Deutschland, Österreich und im deutschsprachigen Bereich der Schweiz hauptsächlich genutzt wird, wurde in den genannten Metaanalysen nicht berücksichtigt. Die DVO-Leitlinie empfiehlt trotzdem die Nutzung des DVO-Scores, da nur dieser auf die aktuellen Daten in Deutschland angepasst ist und alle vorkommenden Risikofaktoren in der deutschen Bevölkerung berücksichtigt. Es verwendet zur Berechnung des 10-Jahresrisikos für Schenkelhalsfraktur und klinisch sowie radiologisch vertebrale Fraktur das Geschlecht, Alter, klinische Risikofaktoren und den BMD von LWS oder Hüfte. (DVO 2017a) Es wurden u.a. Daten aus der EPOS-Studie zur Abschätzung des absoluten Risikos herangezogen. (DVO 2017a; Roy et al. 2003) Mithilfe der FREEDOM-Studie konnte die Verwendbarkeit für eine medikamentöse Therapie validiert werden. (Hadjj et al. 2013)

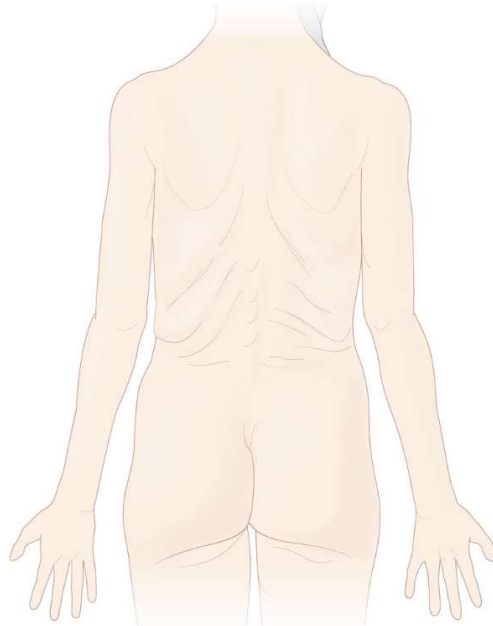
### **1.1.7.3 Anamnese**

Im Vordergrund der Anamnese stehen hauptsächlich die Risikofaktoren des Patienten, wie z.B. Calcium- und/oder Vitamin D-Mangel. Falls bereits eine Fraktur vorliegt, sollte der Arzt Informationen zum Geschehnis, der Lokalisation und den eventuell entstandenen Einschränkungen einholen. Bei einer vorhandenen Schmerzanamnese sollte unmittelbar mit einer Schmerztherapie begonnen werden. Zuvor sollte man jedoch untersuchen, welche Osteoporoseform vorliegt und ob andere Krankheiten bzw. Komplikationen vorliegen, die möglicherweise, in Kombination mit der neuen Medikamententherapie, zu negativen Interaktionen führen können. (DVO 2017a)

### **1.1.7.4 Klinischer Befund**

In der körperlichen Untersuchung überprüft man die Funktion des gesamten Bewegungsapparates mit Fokus auf der Wirbelsäule. Zudem achtet man im Allgemeinen auf die Körpergröße, die Statik, eine mögliche Fehlfunktion und -funktion. In einer Akutsituation kann durch eine symptomorientierte Untersuchung das aktuelle Risiko z.B. bei Wirbelkörperfrakturen eingeschätzt werden.

Zeichen einer Osteoporose ist eine Größenabnahme (> 4cm) durch Wirbelfraktur. Dadurch kommt es zur Bildung von „Tannenbaumphänomen“, „Osteoporose-Bäuchlein“, Rundrücken und Baastrup-Syndrom. Durch eine Fehlbelastung können Gonarthrosen entstehen. (Amboss Miamed and Trautfelder 2018; Bartl 2014a)



**Abb. 8: Tannenbaumphänomen (genehmigt von Amboss Mamed and Trautfelder 2018)**

Die neurologische Untersuchung sollte eine besondere Gewichtung in der körperlichen Untersuchung haben. Dabei kann untersucht werden, ob spinale Kompressionssymptome oder ein erhöhtes Sturzrisiko aufgrund einer neuromuskulären oder koordinativen Einschränkung vorliegt. Diese können durch unterschiedliche Tests (z.B. Timed-up-and-go-Test oder Chair-rising-Test) beurteilt werden. Dabei werden das Gleichgewicht, die Mobilität und das Sturzrisiko analysiert. Der Timed-up-and-go-Test ist zudem gleichzeitig ein unabhängiger Prädiktor für Hüft- und vertebrale Frakturen bei Frauen > 70. Lebensjahr. (DVO 2017a; Schoene et al. 2013; Zhu et al. 2011)

#### **1.1.7.5 Bildgebung**

##### **1.1.7.5.1 Knochendichtemessung (Osteodensitometrie)**

Die Knochendichtemessung dient der Überprüfung einer eventuell vorliegenden Osteoporose gemäß der WHO-Definition, zur Kontrolle der Wirksamkeit bzw. Erfolglosigkeit einer bereits laufenden Therapie und zur Risikoerkennung und rechtzeitigen Behandlung, wodurch die Diagnose Osteoporose hinausgezögert wird und das Frakturrisiko sinkt. Regelmäßige Kontrollmessungen können die Progression des Knochenverlustes darstellen. (DVO 2017a; Bartl 2014a)

Hüft- und Wirbelkörperfrakturen als Frakturendpunkte können dabei das Krankheitsbild und das Nutzen der Therapie bei Osteoporose besser aufzeigen als „Major Fractures“. (DVO 2017a)

#### **1.1.7.5.2 DXA**

Die Dual X-ray-Absorptiometrie ist heutzutage der Goldstandard für Knochendichtemessungen und wird von der DVO als Basisdiagnostik und vor möglicher Therapie empfohlen. (DVO 2017a; Khaw et al. 2004; NIH Consensus Statement 2000)

Die Messung wird an der Lendenwirbelsäule und der Hüfte durchgeführt. Für die Risikobewertung an der Hüfte ist der Gesamtfemur („Total-Hip“) und der Femurhals am besten geeignet. (DVO 2017a) An der LWS werden die Einzelwerte aller funktionsfähigen Wirbel zwischen L1 und L4 und der Mittelwert aus allen beurteilbaren Wirbelkörpern genutzt. Dabei müssen mindestens zwei Wirbelkörper im Bereich L1 bis L4 messbar sein. (Breu, Guggenbichler, and Wollmann 2013) Der niedrigere Wert ist diagnosebestimmend. Bei LWS-Messungen kommen, aufgrund pathologischer Veränderungen (z.B. Spondylophyten), vergleichsmäßig häufiger Messungsstörungen vor. Aufgrund der besseren Zuverlässigkeit wird bei postmenopausalen Frauen die Messung an der Hüfte höher bewertet (auch wenn Osteoporose an der LWS früher diagnostiziert werden kann). Bei jungen und perimenopausalen Frauen ist die LWS zuverlässiger. (DVO 2017a; Bartl 2014a)

Der Nachteil der DXA liegt in der integralen Messung, da aufgrund von Kalkstrukturen oder anderen absorbierenden Substanzen, wie z.B. Metallimplantate oder Knochenzement, verfälschte Ergebnisse entstehen können. Durch Anamnese, körperliche Untersuchung und einer zuvor durchgeführten Röntgenaufnahme können diese Fehlerquellen minimiert werden. (Bartl 2014a)

#### **1.1.7.5.3 QCT**

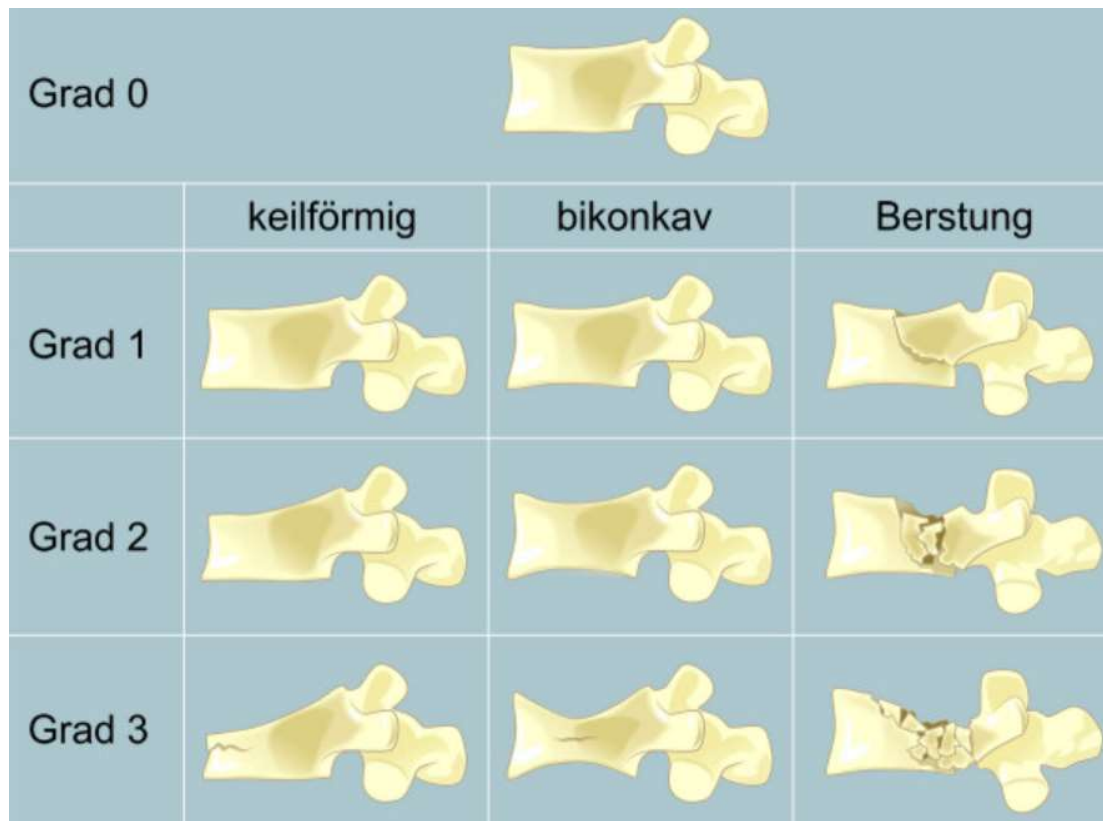
Die quantitative Computertomographie gehört, wie die DXA, zu den Verfahren der Knochendichtemessung. Die Werte werden in  $\text{mg/cm}^3$  angegeben. Sie kann, im Gegensatz zum zweidimensional messenden Goldstandard, dreidimensional messen. Dadurch kann die Spongiosaschicht von der Kompakta unterschieden werden, wodurch schon früh ein Verlust an trabekulärem Knochen erkennbar ist. Sie weist eine geringere Genauigkeit auf, birgt höhere Kosten und eine etwa 10-mal höhere Strahlenbelastung als die DXA. Die Frakturabschätzung ist genauso gut, jedoch nicht besser als DXA. Die Wirkung der medikamentösen Therapie auf den Knochen ist mithilfe von QCT nicht ausreichend untersucht. Da es insgesamt keinen Mehrnutzen im Vergleich zur DXA hat, keine Standardisierung vorliegt und eine schwierige Messortwiederfindung aufweist, wird die Nutzung von der DVO-Leitlinie nicht primär empfohlen. (DVO 2017a; Engelke et al. 2015; Bartl 2014a; Damilakis et al. 2010)

#### **1.1.7.5.4 Röntgen**

Röntgen in zwei Ebenen ist bei Verdacht auf eine Wirbelkörperfraktur indiziert. Man kann osteoporotische Wirbelkörperfrakturen nach der Genant-Klassifikation einteilen (DVO 2017a; Universität Bern 2014; Grampp 2008; Genant et al. 1993):

- Grad 0 → < 20% Höhenreduktion des Wirbelkörpers = keine Fraktur
- Grad 1 → 20 - 25% Höhenreduktion, 10 - 20% betroffene Fläche = keine klinische Relevanz.)
- Grad 2 → 25 - 40% Höhenreduktion, 20 - 40% betroffene Fläche = mittelschwere Kompressionsfraktur
- Grad 3 → > 40% Höhenreduktion, > 40% betroffene Fläche = schwere Kompressionsfraktur





**Abb. 9: Einteilung der osteoporotischen Kompressionsfrakturen nach Genant  
(genehmigt von Universität Bern 2014)**

Falls mehrere Kompressionsfrakturen vorliegen, kann der „Spinal Fracture Index“ (SFI) berechnet werden (Universität Bern 2014; Grampp 2008; Genant et al. 1993):

$$\frac{\text{Summe aller bestimmten Kompressionsgrade}}{\text{Anzahl der beurteilten Wirbelkörper}}$$

#### 1.1.7.5.5 QUS

Quantitativer Ultraschall ist ein valides Verfahren für die Knochendichtemessung, welches das Frakturrisiko abschätzen kann. (DVO 2017a) Einige QUS-Parameter, gemessen am Calcaneus, konnten bereits in einer älteren DVO-Leitlinie als Evidenzgrad A empfohlen werden (DVO 2006):

- SOS + Stiffness-Index vom Achilles/Achilles+
- BUA vom UBA575+
- BUA vom Cuba Clinical

Zur Beurteilung medikamentöser Risikoreduktion mithilfe QUS kann zurzeit noch keine Aussage getroffen werden, weswegen zum jetzigen Zeitpunkt DXA vor einem Therapiebeginn hinzugezogen werden muss. Bei Hochrisikopatienten kann QUS als Erstdiagnostik genutzt werden, falls eine DXA-Messung schwer möglich ist. (DVO 2017a) Zudem hat QUS das Potential in bestimmten Regionen ohne guten DXA-Zugang als Screening genutzt zu werden. (Marín et al. 2006; Glüer 1997)

Die folgende Tabelle zeigt einen Überblick über einige Geräte und ihrer Frakturmessfähigkeit:

Firma	Modell	Fähigkeit zur Feststellung des Hüftfrakturrisikos	Fähigkeit zur Feststellung des Wirbelfrakturrisikos	Fähigkeit zur Feststellung aller Frakturrisiken
<b>GE-medical (Lunar)</b>	<b>Achilles</b>	In großen Teilen der Bevölkerung bewiesen	In großen Teilen der Bevölkerung bewiesen	In großen Teilen der Bevölkerung bewiesen
<b>DMS</b>	<b>Ubis 3000 / 5000</b>	Einige Hinweise	Einige Hinweise	Einige Hinweise
<b>Hologic</b>	<b>Sahara</b>	In Kauasiern bewiesen	In kaukasischen Frauen bewiesen	In Kauasiern bewiesen
<b>Norland (McCue)</b>	<b>Cuba Clinical</b>	In Kauasiern bewiesen	Einige Hinweise	In Kauasiern bewiesen
<b>IGEA</b>	<b>DBM Sonic BP</b>	In kaukasischen Frauen bewiesen	In kaukasischen Frauen bewiesen	Einige Hinweise
<b>BeamMed (Sunlight)</b>	<b>Omnisense</b>	Einige Hinweise	Einige Hinweise	Einige Hinweise
<b>Meditech</b>	<b>DTU-one</b>	Keine Evidenz	Einige Hinweise	Einige Hinweise
<b>Aloka</b>	<b>AOS-100</b>	Einige Hinweise	Keine Evidenz	Keine Evidenz
<b>Medilink</b>	<b>Osteospace</b>	Keine Evidenz		
<b>Quidel Inc.</b>	<b>QUS-2</b>			
<b>Ishikawa Seisakusho Ltd.</b>	<b>Benus</b>			
<b>Elk Co.</b>	<b>CM-100 / 200</b>			
<b>Osteosys Co.</b>	<b>Sonost 2000 / 3000</b>			
<b>BMtech21 Co.</b>	<b>Osteolmager Plus</b>			
<b>BMtech21 Co.</b>	<b>Osteo Pro</b>			

**Tab. 3: Überblick einiger QUS-Geräte und ihre Frakturmessfähigkeit (modifiziert nach Krieg et al. 2008)**

Aufgrund der Vielfalt an Ultraschallarten und der Hersteller-abhängigen Unterschiede besteht die Schwierigkeit einheitliche QUS-Ergebnisse zu erlangen. Die verschiedenen QUS-Geräte und -Variablen sind unterschiedlich gut untersucht und können unterschiedlich gut eine Frakturrisikovorhersage machen. (DVO 2017a)

Es existieren zwei Transmissionsmöglichkeiten (DVO 2006):

- Fester Transducerabstand mit Wasserankopplung
- Variabler Transducerabstand mit Gelnutzung als Direkt-Kontakt-Methode

Die folgende Tabelle zeigt eine diesbezügliche Einteilung von einigen QUS-Geräten (DVO 2006):

<b>QUS mit festem Transducerabstand</b>	<b>QUS mit variablem Transducerabstand</b>
Achilles	Sahara
UBA 575+	DBM Sonic Bone Profiler
UBIS 3000/5000	QUS-2
DTU-one	AOS-100
	CUBA

**Tab. 4: Einteilung der QUS-Geräte anhand der festen und variablen Transducerabstände**

Bei den QUS-Geräten unterscheidet man drei Arten von Ultraschallübertragung (Hans and Krieg 2009):

1. Trabekuläre transversale Schallübertragung ist die bekannteste und meist investierte QUS-Art. Die Ferse dient dabei, aufgrund des Spongiosareichtums und der guten Zugänglichkeit, als bester Messungsort. Wegen der unterschiedlichen Rarefizierung am Calcaneus entlang der Trajektionslinien muss der Untersucher darauf achten, dass die Kontrollmessungen immer an derselben Stelle durchgeführt werden.
2. Kortikale transversale Übermittlungen der Schallwellen werden zurzeit nur in Geräten mit Fingerkontakt genutzt, zu der wenig beweisende Fakten vorliegen.

3. Kortikale axiale Transmission wird zurzeit noch untersucht. Diese findet man bei Geräten für Finger, Radius und Tibia. Es gibt noch keinen Beweis für einen klinisch notwendigen Gebrauch.

Für weitere Informationen zu den einzelnen Geräten siehe Kapitel 3.5.

#### **1.1.7.6 Labordiagnostik, Histologie und Genetik**

Weiterhin wird eine Labordiagnostik zum Ausschluss oder bei V.a. eine sekundäre Osteoporose durchgeführt. Zum Basisprogramm gehören die folgenden Parameter: Serum-Kalzium, Serum-Phosphat, Alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -GT, Kreatinin-Clearance, BSG/CRP, Blutbild, TSH und optional Serum-Natrium und Serum-Protein-Elektrophorese. (DVO 2017; Hadji et al. 2002) Zusätzlich kann bei Männern Testosteron getestet werden. Bei einer weiteren Abklärung besteht die Möglichkeit 25-Hydroxy-Vitamin D3 oder zur osteoporotischen Aktivitätsbestimmung Knochenmarker zu untersuchen. (DVO 2017a) Es liegt ein Zusammenhang zwischen erhöhten biochemischen Knochenumbauparametern im Blut und/oder im Urin bei Frauen und Männern und einem erhöhten Frakturrisiko vor. (Johansson, et al. 2014) Da diese Assoziation noch nicht ausreichend untersucht ist, empfiehlt die DVO die Parameter nicht in die Routineuntersuchung mit einzubauen. Zudem sind die Daten bei Männern inkonsistent. (DVO 2017a)

Knochenbiopsien spielen in der Primärdiagnostik keine Rolle. Sie werden u.a. genutzt, um seltene Osteoporoseformen sekundärer Art zu diagnostizieren. (DVO 2017a)

Eine genetische Diagnostik wird nicht standardgemäß durchgeführt, da es noch nicht ausreichend untersucht wurde. (DVO 2017a; Tran et al. 2011)

#### **1.1.8 Therapie**

Es existieren mehrere Therapieansätze. Beim ersten liegt der Fokus auf der Behandlung der Ursachen. Der zweite Ansatz behandelt die Symptome und, wenn möglich, die Risikofaktoren, wohingegen der dritte die eigentliche medikamentöse Therapie darstellt. Zudem versucht man durch generelle Maßnahmen eine Frakturprophylaxe durchzuführen. (DVO 2017a)

**Calcium und Vitamin D3:** Patienten mit Osteoporose ohne spezifische Medikamententherapie wird empfohlen täglich 1g Calcium über die Nahrung zu sich zu nehmen. Falls dies nicht möglich ist oder nicht ausreicht, kann supplementiert werden. Des Weiteren empfiehlt die DVO eine tägliche Supplementierung von Vitamin D3 (800 – 1000 Einheiten). Die Kombination beider Substanzen hat einen positiven Effekt auf das Hüftfrakturrisiko (auch bei anderen Frakturen). (DVO 2017a)

**Weitere Therapieansätze:** Es wurde in mehreren Studien untersucht, ob B-Vitamine, Kalium, Folsäure und Nahrungsmittel, wie z.B. grüner Tee, einen Effekt auf das Frakturrisiko haben. Die Evidenz reicht für eine solche Empfehlung noch nicht aus. (DVO 2017a; Ruan et al. 2015) Naturheilverfahren oder verschiedene chinesische Kräuter zeigen einen positiven Effekt auf die Knochendichte. Es gibt diesbezüglich noch keine einheitlichen Ergebnisse. (Liu, Liu and Xia 2014)

**Medikamentöse Therapie:** Die folgende Tabelle zeigt den Indikationszeitpunkt für den Beginn einer medikamentösen Behandlung, unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und T-Score (bei einem T-Score > -2 ist die Wirksamkeit bei peripheren Frakturen nicht sicher belegt). Es wurde untersucht, wann im Durchschnitt mit einem > 30%igen 10-Jahresfrakturrisiko gerechnet werden kann. Als T-Score wird der niedrigste Wert von LWS (Mittelwert aller messbaren T-Scores im Bereich L1 - L4), Gesamtfemur und Femurhals genutzt. Dieser ist nur auf DXA-Werte anwendbar. (DVO 2017a)

Lebensalter in Jahren		T-Score				
Frau	Mann <sup>2</sup>	-2,5 bis -3	-2,5 bis -3	-3 bis -3,5	-3,5 bis -4	< -4
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

**Tab. 5: Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht, T-Score und Therapiebeginn (<sup>2</sup> → Nutzung eines männlichen Referenzkollektivs) (modifiziert nach DVO 2017b)**

Zu den allgemeinen Indikationen für eine osteoporotische medikamentöse Therapie gehören:

- Erhöhtes Risiko eines Frakturgeschehens (> 30%ige 10-Jahresrisiko für Wirbelkörper- und Schenkelhalsfraktur anhand des DVO-Risikomodells)
- Z.n. niedrigtraumatische proximale Femurfraktur (T-Score < -2) oder singuläre Wirbelkörperfraktur (2. oder 3. Grad)
- Z.n. niedrigtraumatischen multiplen Frakturen am Wirbelkörper (1. - 3. Grad), falls eine andere Ursache nicht wahrscheinlicher ist
- Orale Hochdosis-Glukokortikoidtherapie ( $\geq 7,5$ mg täglich) bei Männern sowie postmenopausale Frauen, wenn
  - o Therapie mind. für drei Monate geplant ist,
  - o T-Score  $\leq -1,5$ ,
  - o Mind. eine niedrigtraumatische Wirbelkörperfraktur (s.o.) oder multiple Frakturen peripher

Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass bei postmenopausalen Frauen mit Osteopenie ebenfalls durch eine medikamentöse Therapie eine effektive Frakturreduktion erreicht wird. (Siris et al. 2008)

Falls bei den Patienten mindestens ein Risikofaktor für eine Fraktur vorliegt, wird ein höheres Gesamtfrakturrisiko erwartet als durch Tabelle 5 dargestellt. Um diese zu berücksichtigen, können bis zu maximal zwei Risikofaktoren bei der Anhebung der Therapiegrenze einkalkuliert werden. Ein Maximalwert von einem T-Score -2,0, durch einen Risikofaktor oder in Kombination, sollte nicht überschritten werden. (DVO 2017a) Die folgenden Tabellen zeigen die Gewichtung der Risikofaktoren (DVO 2017b):

<b>Therapieindikation auch schon bei um 1,0 höherem T-Score, wenn:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Täglich Glukokortikoide oral 2,5 mg und &lt; 7,5 mg Prednisolonäquivalent (außer bei rheumatoider Arthritis +0,5)</li> <li>- Diabetes mellitus Typ 1</li> <li>- 3 niedrigtraumatische Frakturen in den letzten 10 Jahren im Einzelfall (mit Ausnahme von Finger-, Zehen-, Schädel- und Knöchelfrakturen)</li> </ul>

**Tab. 6a: Therapieindikation bei Vorliegen von Risikofaktoren (modifiziert nach DVO 2017b)**

Therapieindikation auch schon bei um 0,5 höherem T-Score, wenn:
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades</li> <li>- Nicht vertebrale Frakturen &gt; 50. Lebensjahr (Ausnahmen: Finger-, Zehen-, Schädel-, und Knöchelfrakturen)</li> <li>- Proximale Femurfraktur bei Eltern</li> <li>- Multiple intrinsische Stürze</li> <li>- Immobilität</li> <li>- Rauchen, COPD, und/oder hohe Dosen inhalativer Glukokortikoide</li> <li>- Herzinsuffizienz</li> <li>- Chronische Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren</li> <li>- Epilepsie / Antiepileptika</li> <li>- Depression / Antidepressiva</li> <li>- Zöliakie</li> <li>- Rheumatoide Arthritis</li> <li>- Spondylitis ankylosans</li> <li>- Primärer Hyperparathyreoidismus</li> <li>- Hormonablative Therapie oder Hypogonadismus beim Mann</li> <li>- Aromataseinhibitoren</li> <li>- Wachstumshormonmangel</li> <li>- Hyperthyreose (oder subklinische Hyperthyreose, sofern persistent)</li> <li>- Subklinischer Hyperkortisolismus</li> <li>- Glitazone</li> <li>- hsCRP Erhöhung</li> <li>- Knochenumbau-marker im 4. Quartil als Einzelfallentscheidung</li> </ul>

**Tab. 6b: Therapieindikation bei Vorliegen von Risikofaktoren (modifiziert nach DVO 2017b)**

Die folgenden Präparate, gekennzeichnet mit A, zeigen bei postmenopausalen Frauen über drei bis fünf Jahre eine Fraktur-reduktion, weswegen diese von der Leitlinie empfohlen werden. Die anderen Substanzen (B) sind aus Daten einer Subgruppenanalyse. (DVO 2017a)

	<b>Weniger Wirbelkörper- frakturen</b>	<b>Weniger periphere Frakturen</b>	<b>Weniger proximale Femurfrakturen</b>
<b>Alendronat</b>	A	A	A
<b>Bazedoxifen</b>	A	B	-
<b>Denosumab</b>	A	A	A
<b>Ibandronat</b>	A	B	-
<b>Raloxifen</b>	A	-	-
<b>Risedronat</b>	A	A	A
<b>Zoledronat</b>	A	A	A
<b>Teriparatid</b>	A	B	-
<b>Östrogene</b>	A	A	A

**Tab. 7: Wirkung von medikamentöser Therapie auf die Frakturreduktion (modifiziert nach DVO 2017a)**

Zoledronat wird bei einer proximalen Femurfraktur erst zwei Wochen nach Operation empfohlen. Erst ab diesem Zeitintervall zeigt sich eine signifikante Fraktur- und Mortalitätsreduktion. (Eriksen et al. 2009)

Östrogene, die zur Prävention bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen sind, stehen nur als Alternativtherapie zur Verfügung, falls die anderen zugelassenen Medikamente aufgrund von Kontraindikation oder Unverträglichkeit nicht möglich sind. (DVO 2017a)

Die Einnahme von Teriparatid darf die maximale Therapiedauer von zwei Jahren nicht überschreiten. (DVO 2017a)

Für die medikamentöse Behandlung der Osteoporose sind bei Männern Alendronat, Risedronat, Zoledronat, Denosumab und Teriparatid zugelassen. Die Evidenz für die Effizienz der Frakturreduktion ist nach Meinung der Leitlinie geringer als bei postmenopausalen Frauen. (DVO 2017a; Schwarz et al. 2011)

Nach drei bis fünf Jahren sollte die Therapie auf Nutzen und Risiko reevaluiert werden. (DVO 2017a)



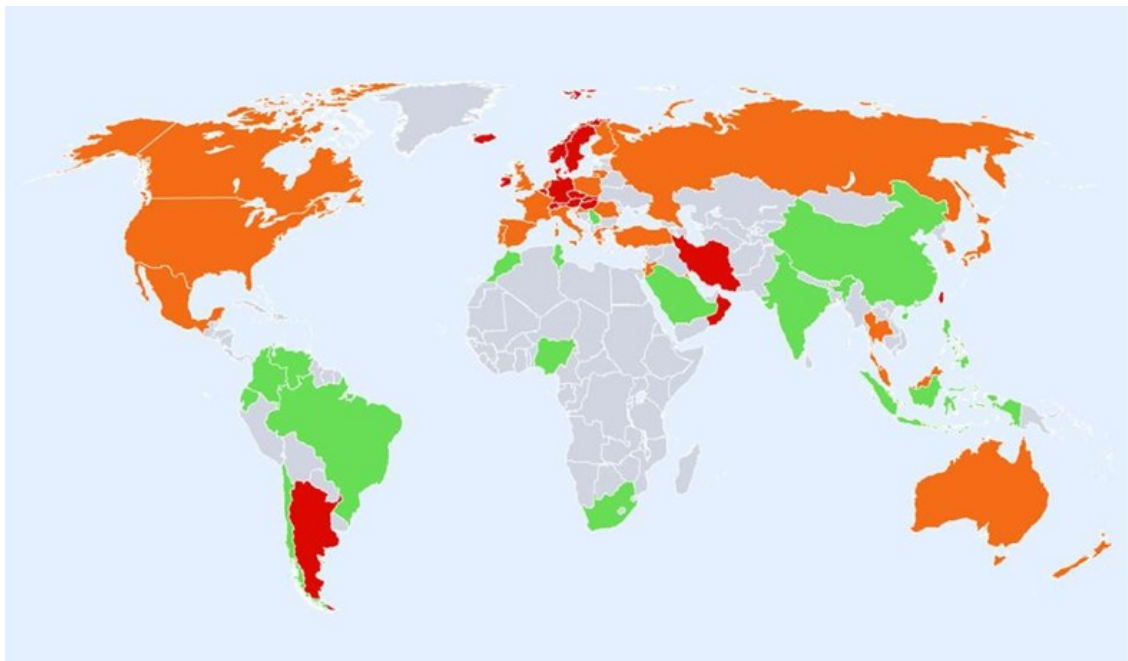
## 1.2 Schenkelhalsfraktur

### 1.2.1 Definition und Epidemiologie

Die Schenkelhalsfraktur ist eine häufige Fraktur innerhalb der Hüftgelenkscapsel bei Patienten mit Osteoporose über dem 70. Lebensjahr. (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015)

In 2004 konnte durch eine Studie in Deutschland gezeigt werden, dass die jährliche Inzidenz bei Frauen (50 – 59 Jahre -> 0,05%, 60 – 64 Jahre -> 0,1%, 65 – 69 Jahre -> 0,16%, 70 – 74 Jahre -> 0,35%, 75 – 79 Jahre -> 0,77%, 80 – 84 Jahre -> 1,56%, 85 – 89 Jahre -> 2,54%, >90 Jahre -> 3,55%) und bei Männern (60 – 64 Jahre -> 0,09%, 65 – 69 Jahre -> 0,12%, 70 – 74 Jahre -> 0,21%, 75 – 79 Jahre -> 0,36%, 80 – 84 Jahre -> 0,8%, 85 – 89 Jahre -> 1,37%, >90 Jahre -> 2%) mit dem Alter steigt. (Icks et al. 2008) Weltweit erleiden Frauen deutlich häufiger als Männer eine Schenkelhalsfraktur. (Kanis et al. 2012)

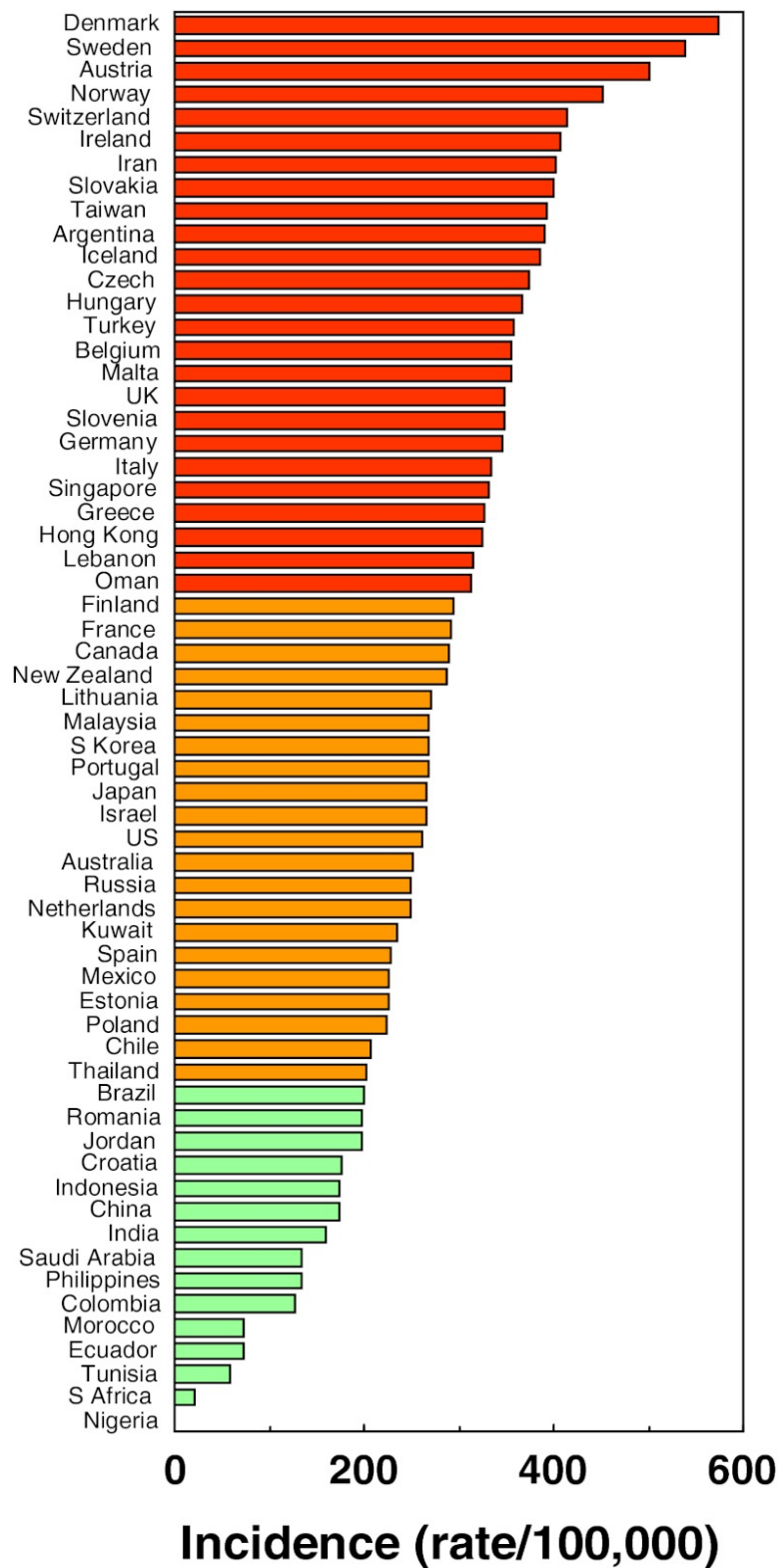
Es liegen große Unterschiede in der Inzidenz zwischen den einzelnen Ländern vor. (Kanis et al. 2012)



**Abb. 10: Vergleich des Risikos einer Oberschenkelhalsfraktur bei Männern und Frauen (Rot = hohes Risiko, gelb = mittleres Risiko, grün = niedriges Risiko) (genehmigt von Kanis et al. 2012)**

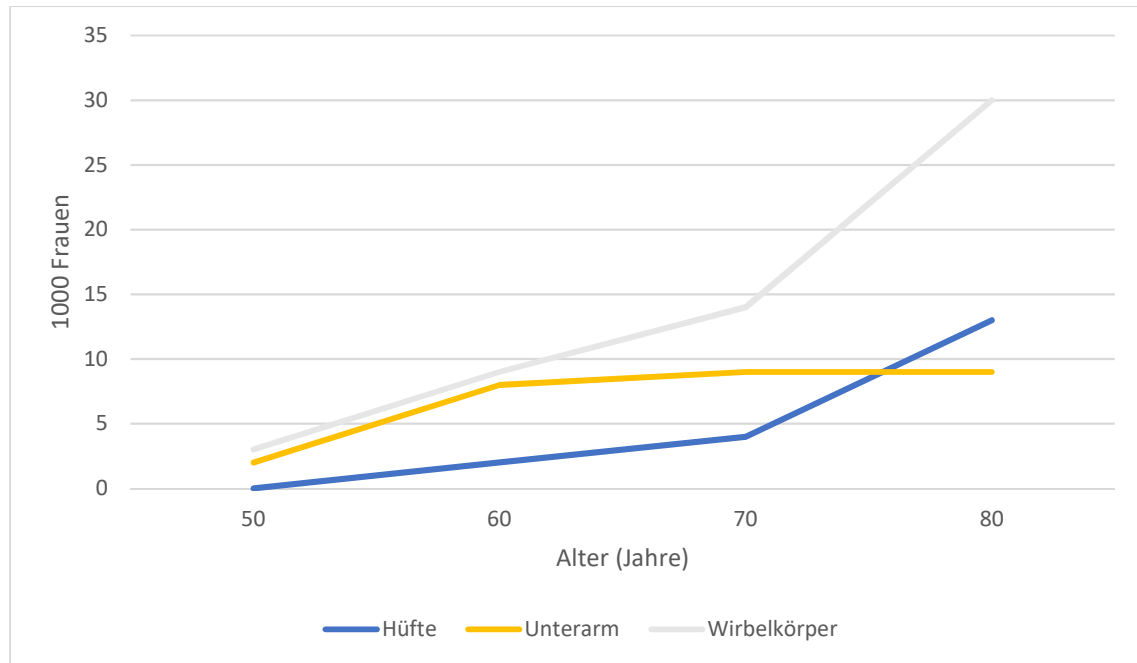
Das höchste Risiko konnte bei Frauen in Dänemark beobachtet werden mit einer jährlichen Inzidenz von 574/100.000 Einwohner und das niedrigste in Nigeria mit

2/100.000. Deutschland liegt mit einer jährlichen Inzidenz von 346/100.000 in der Ländergruppe mit einem hohen Risiko. (Kanis et al. 2012; Icks et al. 2008)



**Abb. 11: Jährliche Inzidenz von Oberschenkelhalsfrakturen bei Frauen aus verschiedenen Ländern (Rot = hohes Risiko, gelb = mittleres Risiko, grün = niedriges Risiko) (genehmigt von Kanis et al. 2012)**

Trotz des niedrigen Anteils der Schenkelhalsfraktur an allen osteoporoseassoziierten Frakturen (< 20%) hat die Schenkelhalsfraktur aufgrund der hohen Mortalität und Kosten einen hohen Stellenwert. (Kanis et al. 2012)



**Abb. 12: Altersabhängige Häufigkeit von osteoporoseassoziierten Frakturen (modifiziert nach Bartl 2014a)**

### 1.2.2 Ätiologie

Folgende Ursachen können eine Fraktur herbeiführen (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015):

- Ein Sturz auf den Trochanter major aus einer Stand- oder niedrigen Sitzposition
- Eine forcierte Außenrotation des Beines bei einer bereits vorhandenen Osteoporose (z.B. durch das Stolpern über einen Teppich)
- Eine chronische Überbelastung bei osteoporotischen Knochen und bei einer Varusstellung des Schenkelhalses
- Hochrasanztrauma mit einer axialen Stauchung des Oberschenkels

Die folgende Tabelle fasst die Risikofaktoren für eine Schenkelhalsfraktur zusammen (DVO 2017a; Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015;

Gillespie et al. 2009; Dargent-Molina et al. 1999; Kanis et al. 1999; Pluijm et al. 1999; Cummings et al. 1998; Nyquist et al. 1998; Schurch et al. 1998; Campbell et al. 1997; SBH the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care 1997; Dargent-Molina et al. 1996; Cummings et al. 1995):

<b>Knochenbezogen</b>	<b>Verletzungsrisiken</b>
Osteoporose	Muskelschwäche
Erhöhte Knochenumbaurate (dies führt zu einer erhöhten Frakturwahrscheinlichkeit)	Geh- oder Koordinationsstörungen
Östrogenmangel	Fußprobleme
Mangelernährung	Langsames Gangmuster
Chronischer Alkoholabusus	Umgebung, z.B. glatter Fußboden oder Teppichkanten
Mangelnde Bewegung	Hohes Alter
Pathologische Frakturen	Rasanztrauma bei Menschen bis zum 60. Lebensjahr
Inaktivität	
Rauchen	
Schenkelhalsfraktur der Mutter	Sehstörungen
	Kardiologische oder neurologische Erkrankungen
	Einfluss von Medikamenten oder Alkohol

**Tab.8: Risikofaktoren für eine Schenkelhalsfraktur**

### **1.2.3 Klassifikation**

Es gibt vier verschiedene Möglichkeiten eine Schenkelhalsfraktur zu unterteilen (Amboss Miamed and Andreae 2018; Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015):

- **Garden-Klassifikation:** Diese Klassifikation berücksichtigt das Risiko der Perfusionsstörung des Femurkopfes. (Garden 1964)

- Typ I: inkomplette, eingestauchte und nicht dislozierte Fraktur, Aufrichtung der Kopftrabekel
- Typ II: vollständige Fraktur ohne Dislokation und Stauchung, Unterbrechung der Trabekel ohne Abwinkelung
- Typ III: vollständige und dislozierte Fraktur, keine Stauchung, Trabekel besitzen medial noch in Kontakt
- Typ IV: vollständige, nicht gestauchte und komplett dislozierte Fraktur, Kopffragment ohne Kontakt mit dem Schenkelhals

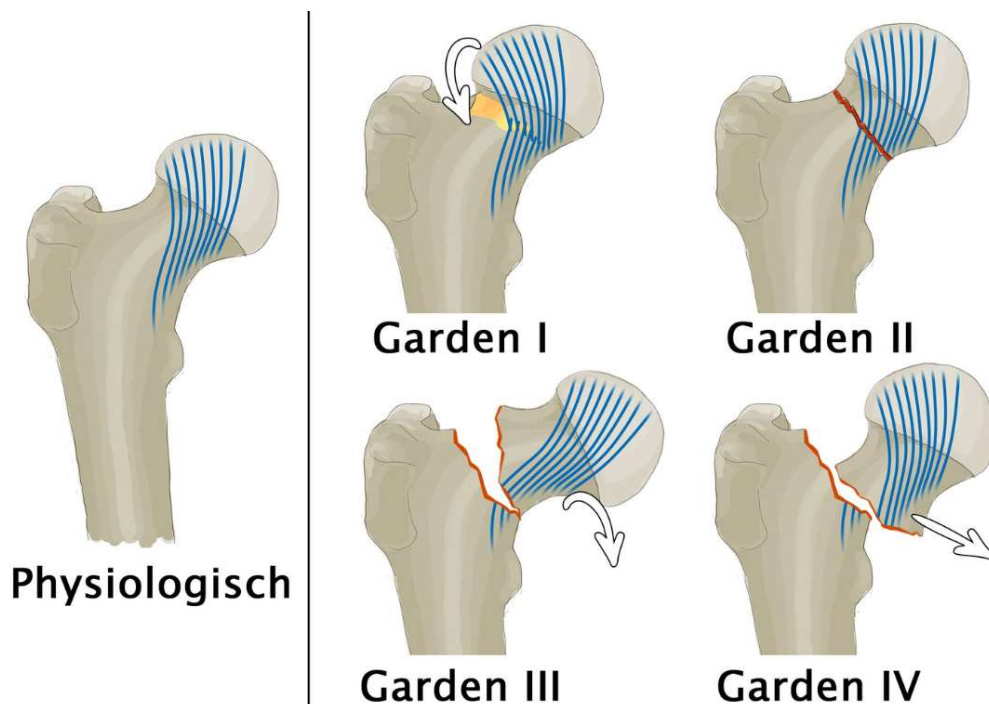
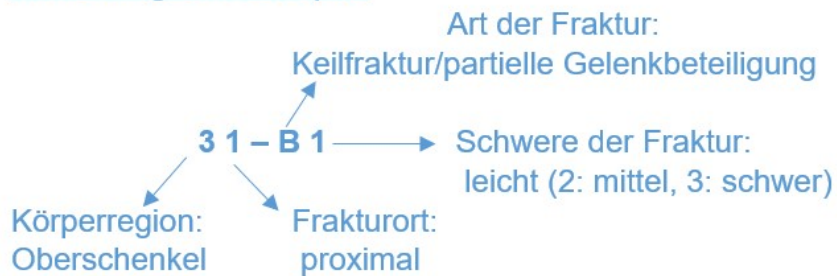


Abb. 13: Einteilung der Schenkelhalsfraktur nach Garden-Typen (genehmigt von Amboss Miamed and Andreae 2018)

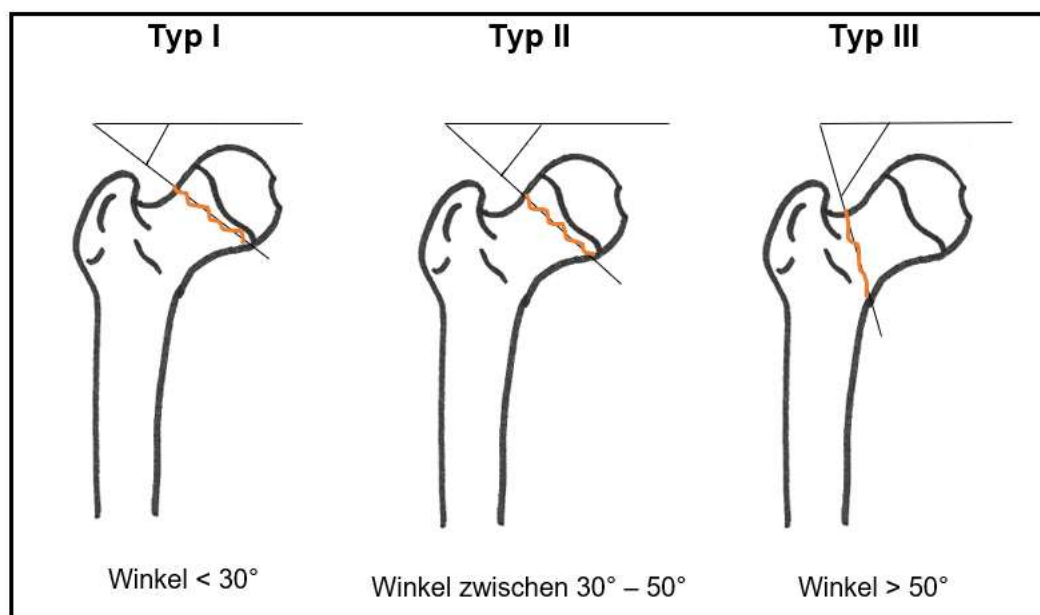
- **AO-Einteilung = Müller-Klassifikation:** Fokus dieser Unterteilung ist die Lokalisation und die Dislokation. (Müller et al. 1990)
  - 31-B1: Fraktur subkapital, Stauchung möglich, wenig disloziert
  - 31-B2: Fraktur transzervikal
  - 31-B3: Fraktur subkapital, nicht gestaucht, disloziert

### Erklärung am Beispiel



**Abb. 14: Erläuterung der Müller-Klassifikation anhand eines Beispiels**

- **Pauwels-Einteilung:** Hier stehen mechanische Gesichtspunkte im Vordergrund. (Niethard, Pfeil, and Biberthaler 2017; Pauwels 1935)
  - Typ I: gestaucht, Bruchwinkel bis 30° zur Horizontalen (stabil)
  - Typ II: keine Stauchung, Bruchwinkel zwischen 30° und 50° zur Horizontalen (i.d.R. instabil)
  - Typ III: keine Stauchung, Bruchwinkel > 50° zur Horizontalen (i.d.R. instabil)



**Abb. 15: Pauwels-Klassifikation (modifiziert nach Niethard, Pfeil, and Biberthaler 2017)**

- **Einteilung nach Dislokation**
  - Nicht disloziert: Garden Typ I und II
  - Disloziert: Garden Typ III und IV

#### 1.2.4 Klinik

Patienten haben Schmerzen in der Hüfte und/oder in der Leiste mit einer möglichen Ausstrahlung in die Knieregion. Häufig ist das frakturierte Bein nicht mehr streckbar und das Gehen bzw. Stehen ist ebenfalls nicht mehr möglich. Die betroffene Seite kann zudem bei dislozierter Fraktur verkürzt und außenrotiert sein. (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015)

Bei der Anamnese ist es von Bedeutung die Unfallursache zu analysieren und die bereits bekannten Vorerkrankungen und Verletzungen herauszufinden. Nebenbei sollte die soziale Situation des Patienten ergründet werden. (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015)

Dem Patienten sollte vor der körperlichen Untersuchung, oder Röntgenaufnahme, zuerst Analgetika zur Schmerzlinderung verabreicht werden. (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015)

Bei der körperlichen Untersuchung zeigen sich lokal Schmerzen bei aktiver und passiver Bewegung und ein Druckschmerz über dem Trochanter major. Ein aktives Anheben des betroffenen Beines in Extension ist nicht durchführbar. Weiterhin werden Frakturzeichen und die periphere Durchblutung, Motorik und Sensibilität (pDMS) kontrolliert. (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015)

Bei Frakturzeichen unterscheidet man sichere von unsicheren Zeichen (Amboss Miamed and Andreae 2018):

<b>Sichere Frakturzeichen</b>	<b>Unsichere Frakturzeichen</b>
Achsenabweichung	Rötung
Hypermobilität	Schwellung
Krepitationen	Schmerzen
Stufenbildung	Funktionseinschränkung
Knochenlücke	
Radiologischer Nachweis	

**Tab. 9: Sichere und unsichere Frakturzeichen bei Schenkelhalsfraktur (modifiziert nach Amboss Miamed and Andreae 2018)**

### **1.2.5 Diagnostik**

Es ist wichtig, dass die diagnostische Abklärung die operative Therapie nicht verzögert. (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015; Ricci et al. 2007)

#### **1.2.5.1 Bildgebung**

Als Goldstandard wird das konventionelle Röntgen verwendet. Man führt eine tiefe Beckenübersichtsaufnahme und eine axiale Hüftgelenksaufnahme des proximalen Oberschenkels nach Lauenstein durch. Bei der Lauenstein-Aufnahme wird in Rückenlage das Hüftgelenk in 45° Flexion und 45° Abduktion positioniert. Falls im Röntgen Frakturnachweise nicht sicher aufgezeigt werden können, jedoch eine verdächtige Klinik vorliegt, kann eine CT- oder MRT-Bildgebung veranlasst werden. (Amboss Mamed and Andreae 2018; Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015)

Ultraschall gehört nicht zur typischen Frakturdiagnostik, kann jedoch in Ausnahmefällen bei Verdacht auf Hämarthros oder Kapselspannung genutzt werden. (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015)

#### **1.2.5.2 Labor**

Die Laboruntersuchung ist vom jeweiligen Patientenstatus, seinem Alter und seinen Begleiterkrankungen abhängig. Zur Vorbereitung der operativen Therapie entnimmt man u.a. Kreuzblut zur Bestimmung der Blutgruppe und zur Bereitstellung eventueller Blutkonserven und kontrolliert die Blutgerinnung. (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015)

### **1.2.6 Differentialdiagnosen**

Um eine sichere Diagnose zu stellen, sollten folgende Krankheiten ausgeschlossen werden (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015):

- pertrochantäre Oberschenkelfraktur



- pathologische Fraktur
- Hüftpfannenfraktur
- Hüftkopffraktur
- Hüftprellung
- vordere und/oder hintere Beckenringsfraktur
- aktivierte Koxarthrose
- Koxitis
- Insertionstendopathie
- Bursitis ileopectinea
- knöcherner Sehnenriss am Becken

### **1.2.7 Therapie**

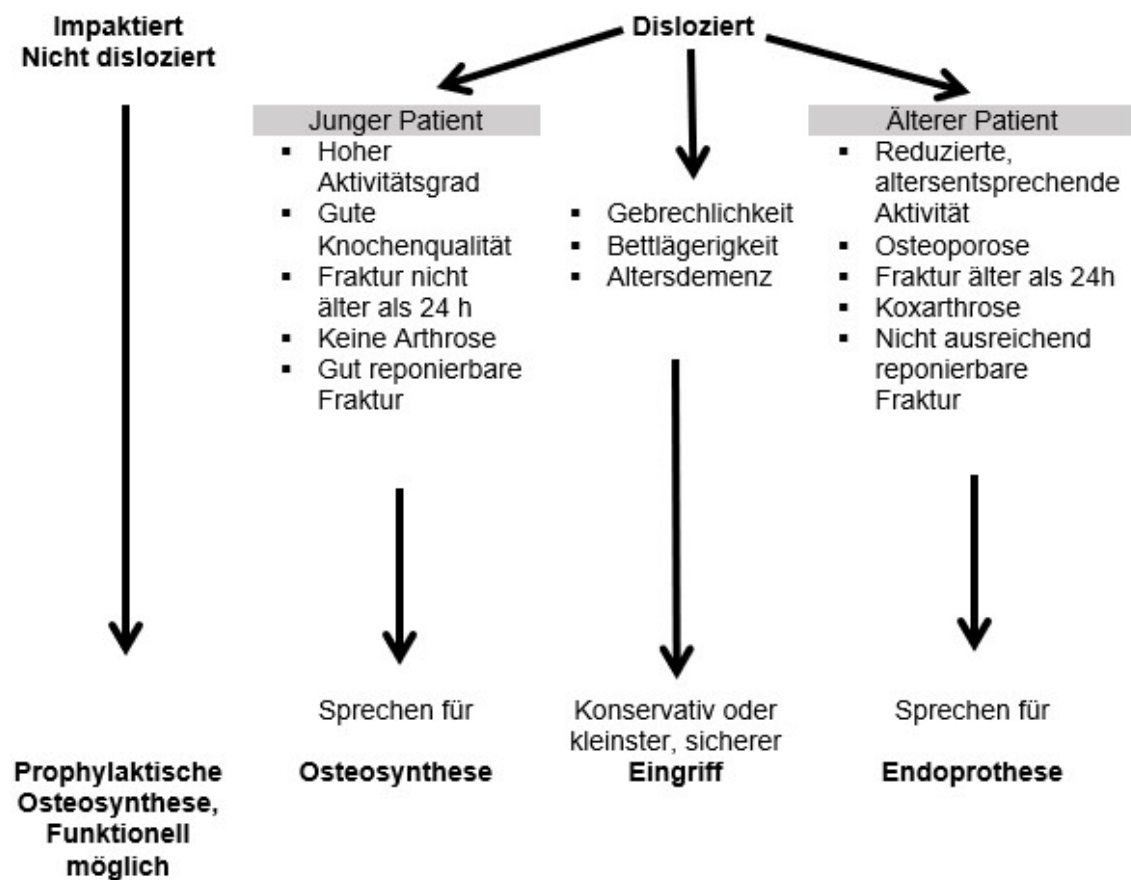
Das Ziel der Behandlung besteht in der Sicherung des Überlebens, dem Erhalt der Lebensqualität und der Minimierung der Komplikationen und der funktionellen Einschränkung. (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015)

Aufgrund des hohen Risikos einer Thrombosebildung, ist eine Prophylaxe indiziert. Ein erhöhter Blutverlust begründet die Gabe von Blutkonserven. Weiterhin werden Analgetika bedarfsabhängig verabreicht. (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015; Handoll et al. 2002)

Die Therapie der Wahl ist ein chirurgischer Eingriff. Bei jedem Patienten muss sein Nutzen-Risiko-Profil individuell abgewägt werden. Trotzdem sollte die Operation innerhalb von 24 Stunden erfolgen, falls der Allgemeinzustand des Patienten dies ermöglicht, da es sonst vermehrt zu folgenden Komplikationen kommen kann (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015; Kostuj et al. 2013; Mao et al. 2005; Bonnaire, Kuner, and Lorz 1995; Villar, Allen, and Barnes 1986):

- erhöhte Morbidität und Mortalität
- Dekubitalulzera
- Venenthrombosen, Lungenembolien
- Chirurgische Komplikationen
- Femurkopfnekrosen
- Verschlechterung der Aussicht auf eine erfolgreiche Osteosynthese mit folgender Rehabilitation

Die folgende Abbildung zeigt einen Therapie-Algorithmus aus der aktuellen Leitlinie für Schenkelhalsfraktur (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015):



**Abb. 16: Therapie-Algorithmus bei Schenkelhalsfraktur (modifiziert nach Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015)**

Die postoperative Behandlung spielt eine große Rolle, besonders bei älteren Patienten. Wichtige Aspekte hierbei sind die regelmäßige Wundreinigung und eine Frühmobilisation durch den Physiotherapeuten. Aktive, junge Patienten profitieren später von einer ambulanten Reha, ältere Patienten von einer stationären. Um das Risiko weiterer Frakturen zu minimieren, sollte bei alten Menschen das Sturz- und Frakturrisiko abgeschätzt werden, um eine multimodale Prävention durchzuführen. (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie 2015)

## **2 Fragestellung**

Diese Studie beschäftigt sich mit der primären Fragestellung, ob sich die Ergebnisse der unterschiedlichen Geräte zur Knochendichtemessung (DXA als Gold-Standard und sechs verschiedene QUS-Geräte) zwischen einer weiblichen Bevölkerungsgruppe mit einer kürzlich aufgetretenen Hüftfraktur und gesunden vergleichbaren Probanden unterscheiden.

Als sekundäre Fragestellung möchten wir die Unterschiede der QUS-Geräte und ihre Diskriminierungsfähigkeit untereinander und im Vergleich zum Goldstandard herausarbeiten.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Ethik-Erklärung**

Da es sich bei den Ergebnissen um eine retrospektive Auswertung bestehender klinischer Routinedaten handelt, deren Ergebnisse pseudonymisiert ausgewertet worden sind, war für diese Auswertung kein Ethik-Antrag notwendig.

### **3.2 Studiendesign**

Die Studie wurde auf Basis klinischer Routinedaten retrospektiv durchgeführt und ausgewertet.

### **3.3 Population und Auswahlkriterien**

In diese retrospektive Auswertung wurden die Untersuchungsergebnisse von insgesamt 205 postmenopausalen Frauen im Alter von 68 bis 85 Jahren eingeschlossen, welche sich im Osteoporosezentrum der Frauenklinik des Universitätsklinikums Marburg vorstellten.

Die Kontrollgruppe besteht aus 109 gesunden postmenopausalen Frauen mit einem Durchschnittsalter von 75,7 Jahren (SD:  $\pm 7,4$ ), die aufgrund einer Routineuntersuchung das Osteoporosezentrum aufsuchten.

Die Frakturgruppe umfasst 96 Probandinnen mit einem Durchschnittsalter von 78,2 Jahren (SD:  $\pm 8,3$ ), die sich innerhalb von maximal sieben Tagen nach einer osteoporotischen Hüftfraktur vorstellten. Als Einschlusskriterium galt, dass die Fraktur zum Zeitpunkt der durchgeführten Studie die Erstfraktur war, die durch einen Sturz beim Gehen entstand. Während bzw. kurz vor dem Sturz durfte keine größere Bewegung als „Gehen“ vorliegen.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit einer bekannten prävalenten, osteoporotischen Fraktur und/oder mit Krankheiten oder medikamentöser Therapie, die einen Effekt auf den Knochenstoffwechsel ausübten. Hierzu gehören Diabetes mellitus, Morbus Paget, maligne Tumore mit Metastasenbildung sowie Nierenschaden und -versagen. Falls in den vergangenen fünf Jahren eine medikamentöse Therapie begonnen wurde, die einen möglichen Einfluss auf den Knochenmetabolismus hatte, galt dies ebenfalls als Ausschlusskriterium. Zu diesen Medikamenten gehören z.B. selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren, Hormon-Ersatz-Therapie, Fluoride, Calcitonin, Parathormon, Bisphosphonate, Denosumab und anabolische Steroide.

### **3.4 Untersuchungsablauf**

Die Probanden unterschrieben vor Beginn der Untersuchung eine Einverständniserklärung, dass die Daten in anonymisierter Form ausgewertet werden durften. Anschließend berechnete der Untersucher ihr Gewicht, die Größe sowie den BMI und analysierte mit Hilfe eines Fragebogens ihre medizinische Vorgeschichte bzw. Risikofaktoren. Es erfolgte an einem Tag im Rahmen der klinischen Routine die Knochendichte- und QUS-Messungen.

### **3.5 QUS**

#### **3.5.1 Physikalische Grundlagen**

Als Ultraschall werden Schallwellen mit einer Frequenz oberhalb des menschlichen Hörbereiches verwendet. Menschen hören eine Frequenz

zwischen 20 Hz und 20 kHz. Somit liegen Ultraschallwellen oberhalb 20kHz und reichen bis etwa 100 MHz.

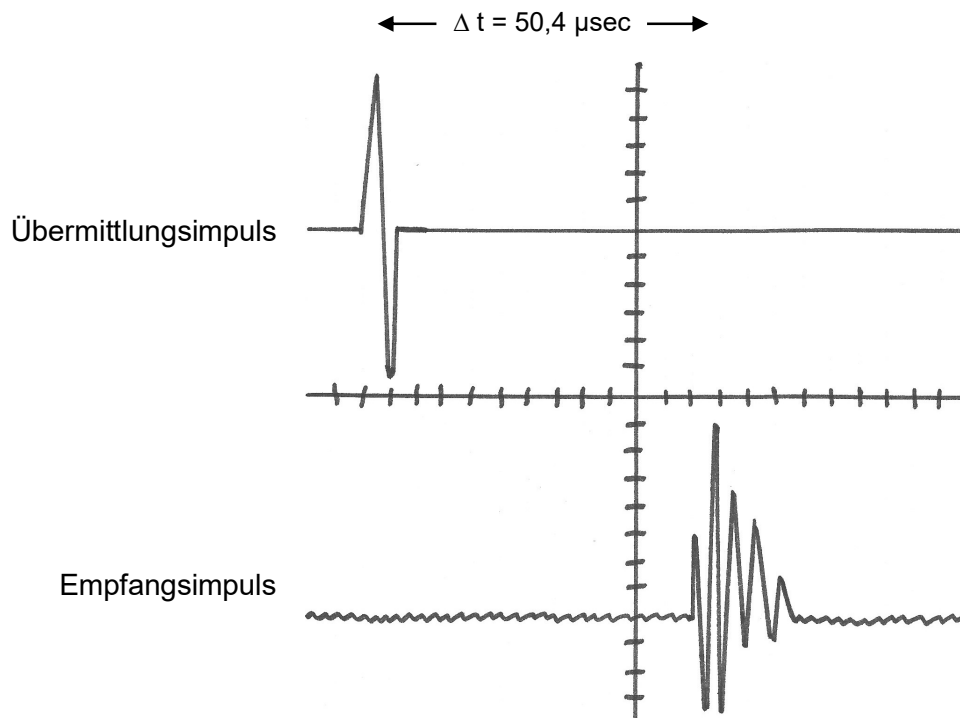
Beim Durchqueren einer festen Materie, wie zum Beispiel Knochen, kann es zur Reflexion, Streuung, Absorption und/oder Transmission kommen. Die Stärke ist dabei von verschiedenen Eigenschaften der Materie abhängig. (Gregg et al. 1997)

Es existieren zwei Parameter, die die Ultraschallübertragung gut beschreiben können. Diese werden von den meisten QUS-Geräten bestimmt. Die Schallgeschwindigkeit (SOS) spiegelt die Eigenschaften der festen Materie wider. Der Prozess der Transmission wird als Messhilfe für die SOS genutzt. Mit der Schallabschwächung (BUA) kann die verlorene akustische Energie durch die Amplitudenreduktion bzw. Frequenzabhängigkeit gemessen werden. (Guglielmi, Adams, and Link 2009; Gregg et al. 1997)

### **3.5.2 SOS**

Die Schallleitungsgeschwindigkeit [m/s], auch Speed of Sound (SOS) genannt, gibt die Transitzeit der Ultraschallwelle an, die zum Durchlaufen des Knochens nötig ist. Dabei besteht eine Abhängigkeit von der Dichte und dem Zustand der Knochenmikroarchitektur. (Njeh et al. 2001) Es werden zwei Werte zur SOS-Berechnung benötigt: die Zeit zur Durchquerung des Knochens und der Abstand. Die Zeit wird als Differenz zwischen der Laufzeit im leeren Wasserbad und der Laufzeit mit Ferse dargestellt:

$$\text{Zeit (s)} = \text{Zeit im leeren Wasserbad (s)} - \text{Zeit mit Ferse (s)}$$



**Abb.17: Messung der Durchlaufzeit zwischen den Transducern (modifiziert nach GE/Lunar 2008)**

Bei der Berechnung des Abstandes nutzt man die Laufzeit einer Messung mit einer bestimmten Substanz, bei der die Schallgeschwindigkeit bereits bekannt ist. Die Entfernung zwischen den beiden Transducern wird wie folgt berechnet:

$$\text{Abstand (m)} = \text{Geschwindigkeit (m/s)} \times \text{Zeit (s)}$$

SOS am Fersenknochen kann mit einer Messgenauigkeit von circa vier m/s in vivo errechnet werden. Ein typischer Geschwindigkeitswert wäre etwa 1520 m/s. (GE/Lunar 1996)

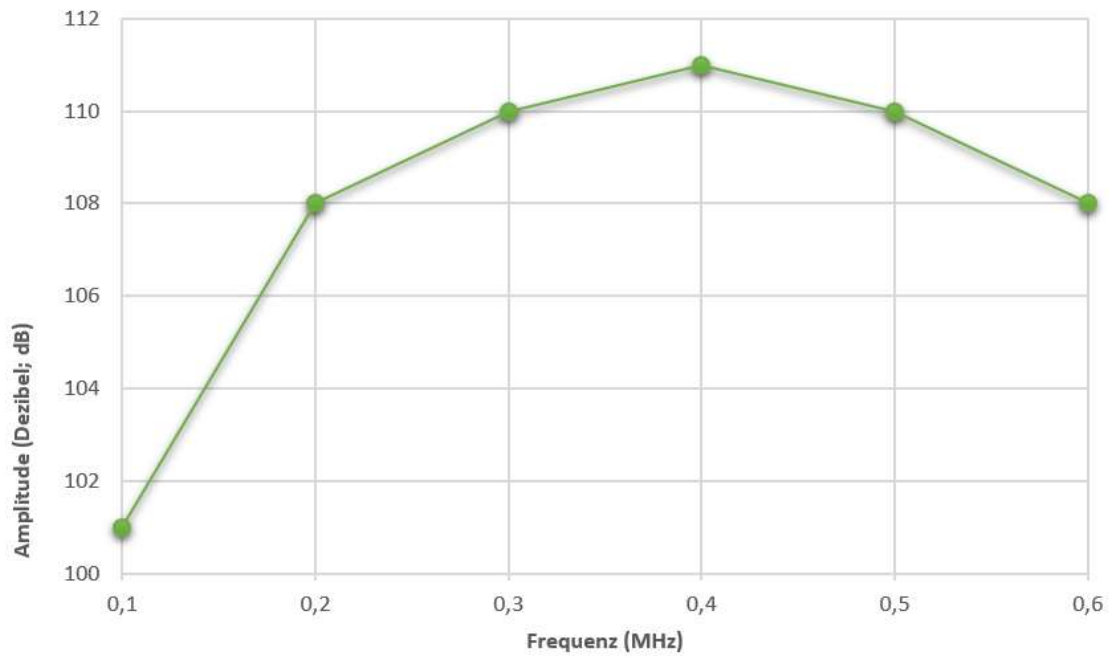
Da SOS temperaturempfindlich ist, sollte auf eine konstante Körpertemperatur geachtet werden. (Seifert-Klauss 2007)

### 3.5.3 BUA

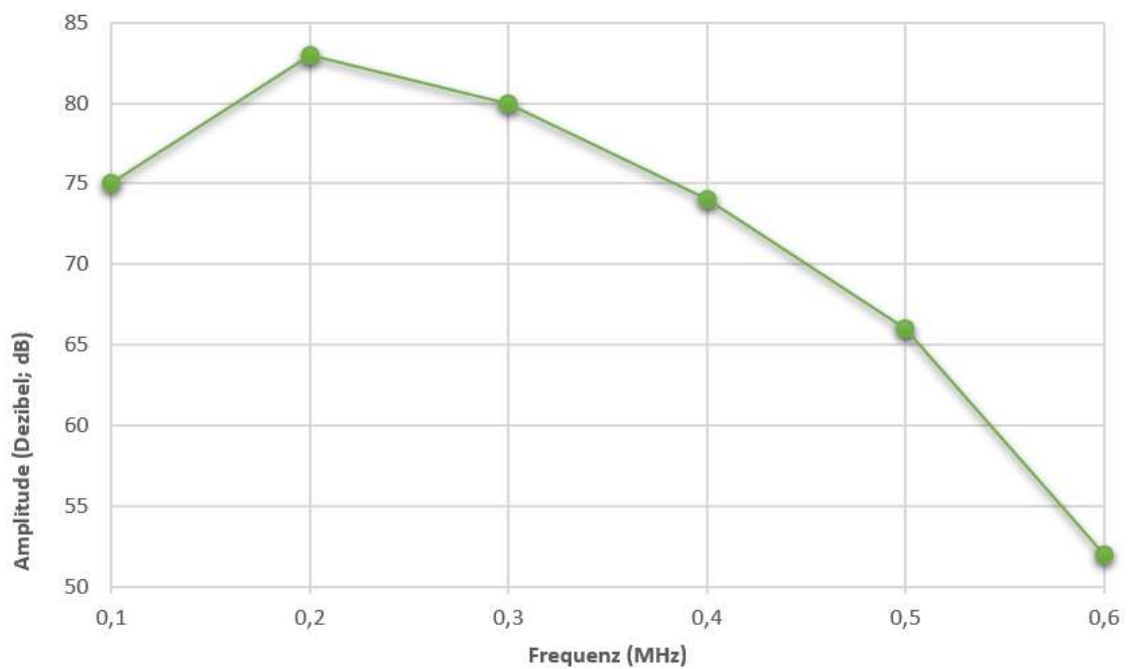
Die Breitband-Ultraschall-Abschwächung (Broadband Ultrasound Attenuation = BUA) ist von der Dichte und dem Zustand der Knochenstruktur unabhängig und kann dadurch das Frakturrisiko gut vorherbestimmen. (Stewart, Kumar, and Reid 2006)

Aufgrund unterschiedlicher Prozesse verliert die Ultraschallwelle beim Passieren der Ferse an Energie. Die größten Abschwächungen entstehen durch Streuung und Absorption. Bei der Absorption wird die Energie in Wärme umgewandelt. Solche Mechanismen bewirken eine Amplitudensenkung des Schallsignals.

Bei der Messung wird eine Pulswelle durch den Calcaneus gesendet. Es wird eine Spannungsspitze an den Transducer angelegt, wodurch die Möglichkeit entsteht eine Pulswelle mit einem breiten Frequenzspektrum zu erzeugen. Dabei berechnet das Gerät die Abnahme der verschiedenen Ultraschallfrequenzen. Die Ergebnisse werden daraufhin von einem Referenzwert subtrahiert. Als Referenzwert wird eine Schallwelle genutzt, die durch ein weniger abschwächendes Medium (z.B. Wasser) dringt. Die dabei entstehenden Werte der unterschiedlichen Frequenzen werden als Netto-Dämpfungswerte bezeichnet, die zusammen die Netto-Dämpfungskurve bilden. Zieht man eine Regressionslinie durch die Netto-Dämpfungswerte auf der Netto-Dämpfungskurve, kann man die Dämpfungsneigung ermitteln. Diese Neigung ist die Steigung der Regressionslinie und damit der gesuchte BUA-Wert. (GE/Lunar 1996)

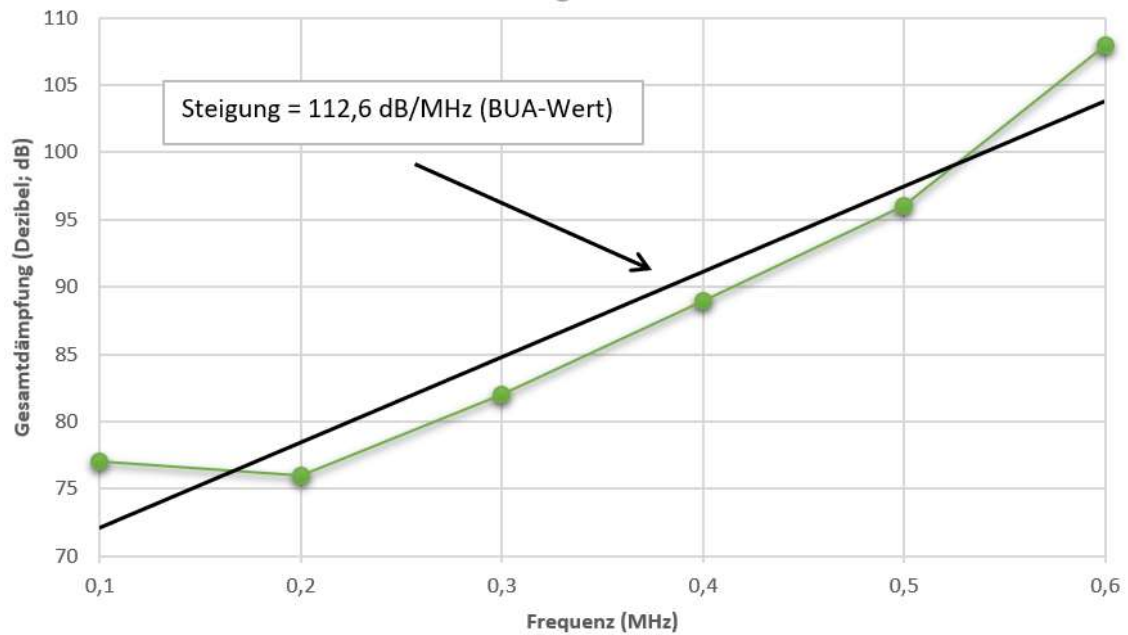


**Abb. 18a: Frequenzspektrum des Ultraschallsignals nach Passieren von Wasser  
(modifiziert nach GE/Lunar 2008)**



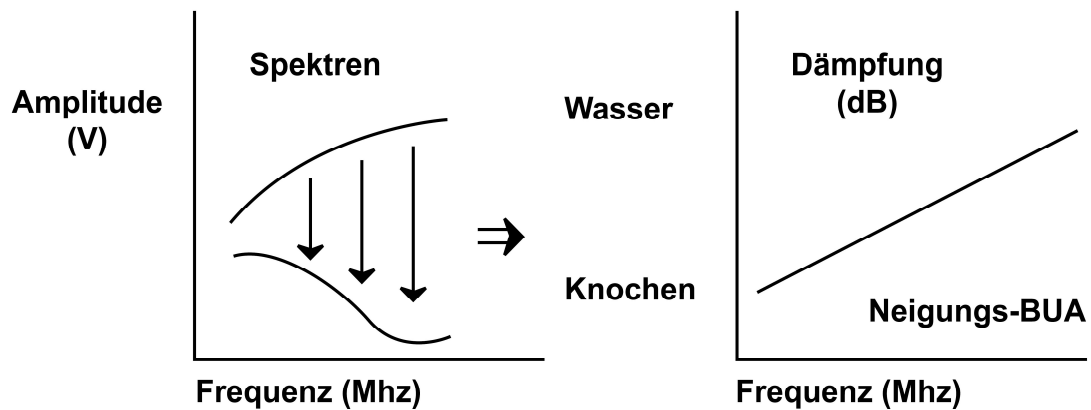
**Abb. 18b: Frequenzspektrum des Ultraschallsignals nach Passieren des Knochens  
(modifiziert nach GE/Lunar 2008)**





**Abb. 19: Darstellung der Regressionslinie und Dämpfungsneigung (modifiziert nach GE/Lunar 2008)**

Der folgende Überblick stellt die Dämpfungen in Abhängigkeit der Frequenz dar:



**Abb. 20: Zusammenspiel zwischen Frequenz und Dämpfung (modifiziert nach GE/Lunar 2008)**

Durch eine „Diskrete Fourier-Transformation“ (DFT) kann der Rechner das Amplitudenspektrum des empfangenen Ultraschallsignals berechnen. Als Grundlage dient folgende Gleichung:

$$X(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) e^{-j\omega t} dt$$

Die Werte der Ultraschallsignale müssen mehrmals mit Sinus- und Kosinuswerten multipliziert werden. Anschließend lassen sich diese wie folgt summieren:

$$\begin{aligned} X(\Omega) &= 1/N \sum x(n) e^{ij\omega t} \\ &= 1/N \sum x(n) \cos 2\pi f t - j \sin 2\pi f t \\ &= 1/N \sum x(n) (X_R - X_i) \end{aligned}$$

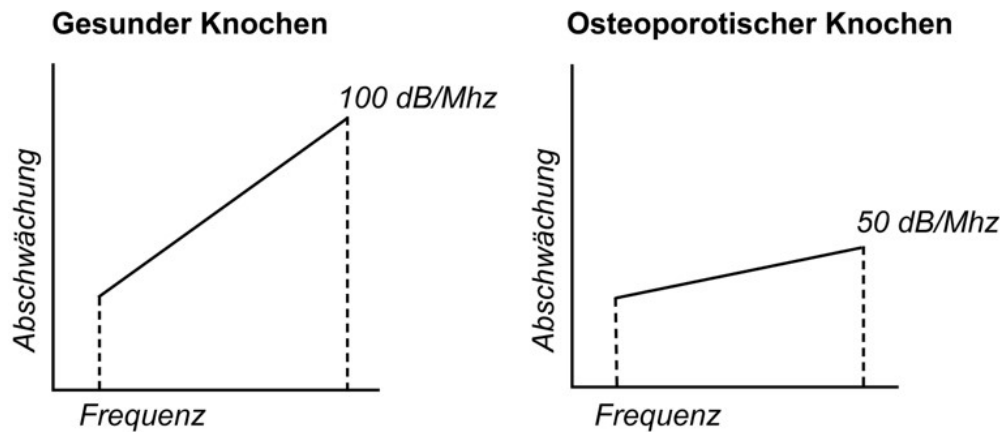
#### **Zeichenerklärung**

$\Omega$	= $2\pi f/N$
$N$	= Gesamtzahl der Kurvenpunkte
$x(n)$	= Kurvenwert in der Zeitreihe
$e$	= umgekehrter natürlicher Logarithmus von 1
$j$	= imaginäre Konstante $[-1^{1/2}]$
$\omega$	= Kreisfrequenz
$t$	= mit $x(n)$ verknüpfte Zeit
$X_R$	= Realteil der DFT
$X_i$	= Imaginärteil der DFT
$n$	= Kurven-Arrayelementzahl
$F$	= untersuchte Frequenzkomponente

**Abb. 21: Zeichenerklärung der DFT-Formel**

Der Präzisionsfehler der BUA liegt in vivo bei etwa 2 dB/MHz. Der BUA-Normwert befindet sich bei etwa 110 dB/MHz.

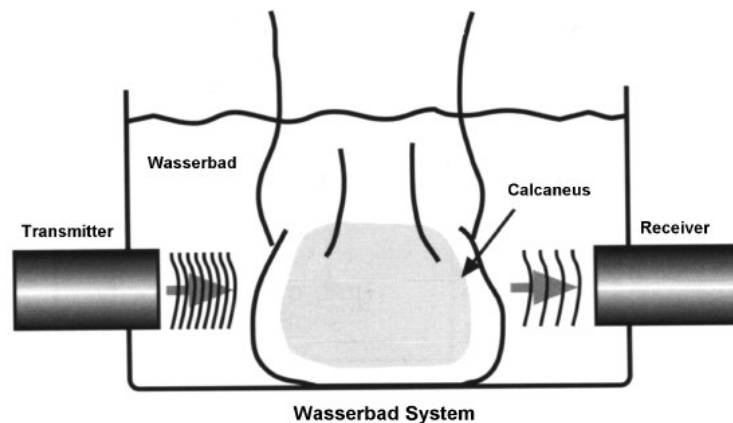
Die folgende Abbildung zeigt den Unterschied zwischen einem gesunden und einem osteoporotischen Knochen (Elliott 2005):



**Abb. 22: BUA-Unterschied zwischen gesundem und osteoporotischem Knochen**  
(modifiziert nach Elliott 2005)

### 3.5.4 Achilles

Das Achilles-System führt die Messung an der Ferse durch. Zuerst wird die Ferse mit Desinfektionsmittel gereinigt und dann in die definierte Stelle des Gerätes gelegt. Mithilfe von Positionierungsstützen wird der Fuß leicht fixiert. Die Messkammer wird mit 100 ml Wasser gefüllt, welches eine Temperatur von 35°C besitzt und mit firmeneigenem Detergenz versetzt ist. Das Detergenz sorgt für eine gleichmäßige Benetzung der Haut und besitzt gleichzeitig eine gewisse Reinigungsfunktion. Es besteht die Option anstatt mit Wasser Gel-gekoppelt zu arbeiten. Diese Kopplung zwischen Ferse und den Transducern wird durch die genannten Medien gewährleistet. In einem Abstand von etwa 9,5 cm werden die Transducer an beiden Seiten des Calcaneus befestigt. Eine von ihnen fungiert als Transmitter, welche die Schallwellen durch das Medium und den Fersenknochen sendet. Dieses Signal besitzt eine Frequenz von 500 kHz und wird vom zweiten Transducer, dem Receiver, empfangen (siehe nächste Abbildung). Der Receiver hat eine Empfangsbandbreite von 0,1 bis 0,6 MHz. Sobald die Schallwellen beim Empfänger-Transducer ankommen, werden sie in ein elektrisches Signal umgewandelt und nach der Digitalisierung und Speicherung an den Rechner weitergeleitet. Nun kann der Rechner aus diesen Daten die Schallleitungsgeschwindigkeit (SOS) und die Frequenzdämpfung (BUA) berechnen.



**Abb. 23: Darstellung der Achilles-QUS-Technik (genehmigt von Hadji et al. 2002)**

Achilles kann zusätzlich zu diesen beiden Messwerten einen dritten berechnen, den sogenannten Steifigkeitsindex (Stiffness Index = SI). SI wird rechnerisch aus SOS und BUA gebildet. Der Vorteil dieser Variablenkombination liegt in der Abschwächung der jeweils einzelnen Fehlerquellen. Beispielsweise können Wassertemperatur oder eine gewisse Stärke des Weichteilmantels zu möglichen Präzisionsfehlern führen. Dabei reagiert SOS mit einer Senkung und BUA mit einer Erhöhung des eigentlichen Messergebnisses. Zusätzlich kann die lineare Kombination von SOS und BUA Messabweichungen ausgleichen, die durch Angleichung der Temperatur zwischen Wasser und Ferse entstehen. (Hadji et al. 1999)

Der Steifigkeitsindex wird wie folgt berechnet: Man subtrahiert von den „normalisierten“ Werten (50 dB/MHz und 1380 m/s) je den niedrigsten Messwert. Anschließend werden die Zahlen skaliert. SI ist die Summe der skalierten und normalisierten BUA und SOS. Die Formel hierzu lautet:

$$SI = (0,67 \times BUA + 0,28 \times SOS) - 420$$

	unangepasst		normalisiert und skaliert		
	BUA	SOS	nBUA	nSOS	SI = nBUA + nSOS
Alter: 20 Jahre	125	1560	50	50	100
Alter: 60 Jahre	108	1520	39	39	78
Osteoporose	95	1485	30	30	60

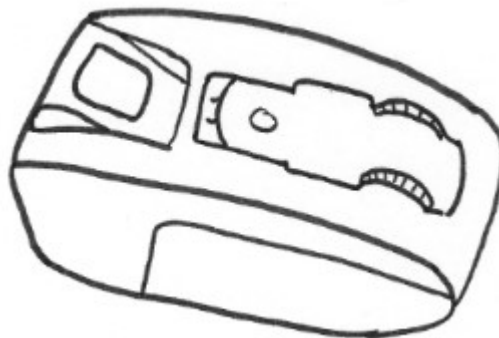
**Tab. 10: Steifigkeitsindex (SI) (modifiziert nach GE/Lunar 2008)**

Nach der Messung wird das Wasser automatisch in den vorhandenen Ablauftank gepumpt und das Gerät erhält eine oberflächliche Reinigung.

Es wurde täglich mithilfe eines standardisierten Phantoms eine vorgegebene Qualitätskontrolle durchgeführt. (GE/Lunar 2008)

### 3.5.5 InSight

Das InSight-Gerät gehört zur Achilles-Familie, welches von der amerikanischen Firma GE hergestellt wurde. Es zählt zur neuen Generation der Ultraschallgeräte. Die Durchführung von Messungen verläuft wie bei Achilles. Anstelle von Wasser nutzt InSight am Calcaneus Alkohol als Kopplungsmedium. Sobald der Fuß positioniert und die Transducer mit dem Kopplungsmedium angebracht sind, kann die Messung beginnen. Innerhalb einer Minute werden die Parameter SI, SOS und BUA kalkuliert. (Jin et al. 2010)



**Abb. 24: InSight-Gerät (modifiziert nach GE Healthcare Lunar 2011)**

### 3.5.6 Sahara

Hologic Sahara stammt von der Firma Hologic Bedford aus Massachusetts, USA. Vor der eigentlichen Nutzung durchläuft es eine einstündige Warmlauf-Phase, in der täglich die Qualitätskontrolle anhand eines Phantoms durchgeführt wird. Die Ferse wird in der Box mit spezifischen Positionshilfen fixiert. Dabei liegt die Positionslinie zwischen zweitem und drittem Zeh. Zur Kopplung wird ein ölbasiertes Gel genutzt. Die Messung dauert etwa zehn Sekunden und wird, wenn möglich, an beiden Fersen durchgeführt.

Sahara misst die Parameter SOS, BUA und QUI. QUI, oder auch SI genannt, ist eine lineare und reskalierte Kombination aus BUA und SOS, die mithilfe folgender Formel berechnet wird:  $QUI = 0,41 \times (SOS + BUA) - 571$ . QUI besitzt keine Einheit. Obwohl Sahara BMD nicht direkt messen kann, lässt sich dieser aufgrund der starken Korrelation zwischen QUI und BMD errechnen und wird als „estimated BMD“ dargestellt. Zusätzlich wird noch der T-Score kalkuliert. (Centre and Biobank 2011; Krieg et al. 2006; Elliott 2005).



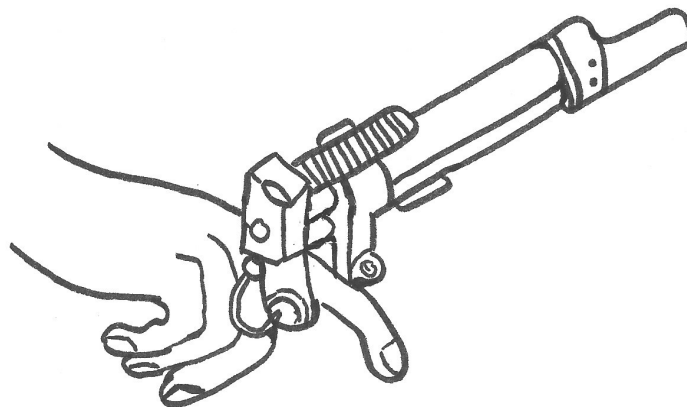
Abb. 25: Sahara-Gerät (modifiziert nach Centre and Biobank 2011)

### 3.5.7 DBM Sonic BP

DBM Sonic Bone Profiler stammt von der Firma Igea aus Capri, Italien. Es stellt das einzige Ultraschallgerät in dieser Studie dar, welches am Finger durchgeführt wird. Die Messung dauert etwa 10 Minuten.

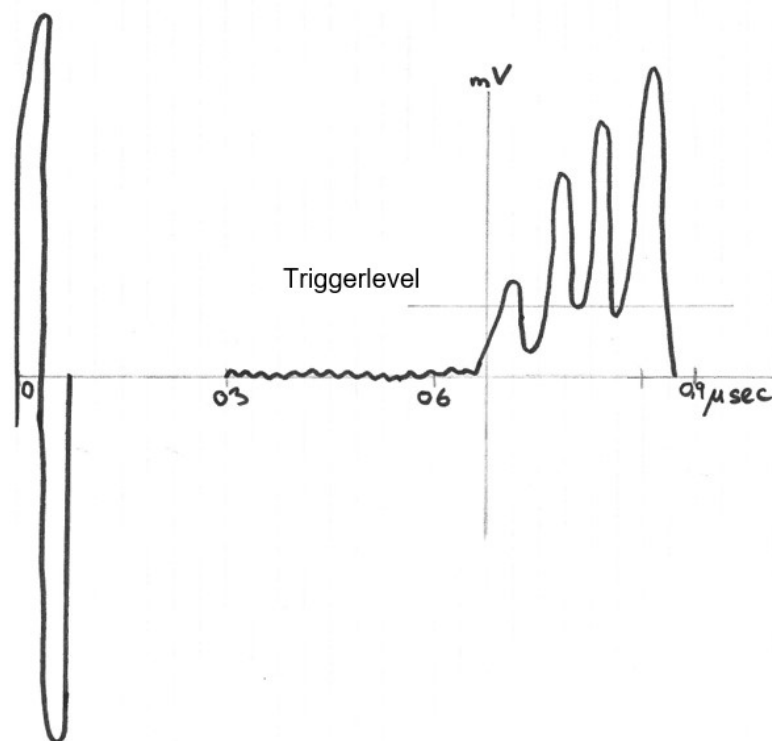
Zuerst wäscht sich die Probandin die Hände mit warmem Wasser und Seife, wodurch eine Reinigung, beispielsweise von Fettcreme, ermöglicht wird. Nun muss sie eine bequeme Sitzposition finden, um Verfälschungen der

Messergebnisse durch Artefakte, z.B. Bewegung, zu verhindern. Bevor die eigentliche Messung beginnt, wird zunächst mithilfe eines kleinen Tests untersucht, wie viel die Geschwindigkeit der Ultraschallwelle durch das Weichteilgewebe beträgt. Dafür stellt der Untersucher den Modus für die Weichteilgewebmessung ein. Als Kopplungsmedium benutzt er Ultraschallgel und trägt es sowohl auf die Haut als auch auf die beiden Sonden auf. Es ist hierbei von großer Bedeutung, dass die beiden Sonden keinen Kontakt mehr zueinander haben, da sonst Luftblasen auf der Sondenoberfläche entstehen könnten. Die intermetakarpale Fläche zwischen Pollux und Index der nicht-dominanten Hand dient als Messungsort. Dabei ist zu erwähnen, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Messung an der nicht-dominanten und dominanten Hand gibt. (Wüster et al. 1995) Der Caliper mit beiden Ultraschallsonden wird an der genannten Fläche platziert. Dieser enthält eine integrierte Feder, die während der Messung für den nötigen Druck auf das Gewebe sorgt. Nach der Durchführung wird der Modus auf Knochengewebe umgeschaltet, um die Finger II – V zu messen. Nun legt man den Caliper an die distale Metaphyse des proximalen Phalanx II an. Der Untersucher sollte darauf achten, dass die Achsenrichtung der Sonden immer senkrecht zur Fingerachse liegt. Der Caliper besitzt einen kleinen Stift, der sich tangential zum Finger befindet und als Positionierungshilfe dient. Dies verhindert ein Abrutschen in Richtung palmar. Nacheinander werden alle vier Finger gemessen. Man kann durch ein leichtes Drehen des Calipers um die Fingerlängsachse versuchen, die Übertragung der Schallwellen durch den Knochen zu optimieren.



**Abb. 26: Beispiel eines DBM Sonic Bone Profiler-Gerätes (modifiziert nach IGEA 2001)**

Im Gegensatz zu den anderen genutzten Ultraschallgeräten misst DBM Sonic Bone Profiler-System nicht BUA und SOS, sondern AD-SOS und UBPI (=Ultrasound bone profile index). In dieser Studie wird der Fokus auf AD-SOS gelegt. Um den AD-SOS-Wert (= Amplitude dependent speed of sound) zu erhalten, muss zuerst SOS errechnet werden. Allerdings kommt die Transmissionszeit erst zustande, wenn zum ersten Mal die vorgeschriebene Amplitudenschwelle von zwei mV überschritten wird. Dieser Schwellenpunkt muss erreicht werden bevor SOS berechnet werden kann. Aufgrund dieser Abhängigkeit wird der Parameter AD-SOS genannt.



**Abb. 27: Verlauf einer Ultraschallwelle nach Erreichen des Schwellenpunkts**

Mit der folgenden Formel ist man imstande mögliche Einflüsse durch das Weichteilgewebe zu korrigieren (Njeh, Boivin, and Langton 1997)

$$\frac{xb}{tb} = \frac{x - (s1 - s2)}{tx - (t1 + t2)}$$



### **Zeichenerklärung**

xb	= Knochendicke ohne eine Überlagerung durch das Weichteilgewebe
tb	= Zeit für die Knochendurchdringung
x	= gesamte Strecke durch den Knochen und das Weichteilgewebe
tx	= Zeit zum Durchdringen der gesamten Strecke
s1/s2	= Anfangs- und Endpunkt des Weichteilgewebes

**Abb. 28: Zeichenerklärung**

Prämenopausale Frauen haben einen AD-SOS-Normwert von  $2032,1 \pm 50$  m/sec und postmenopausale Frauen einen Wert von  $1921 \pm 87,3$  m/sec. (Pluskiewicz and Drozdowska 1998) Dabei ist der angegebene AD-SOS-Wert der Durchschnittswert aller vier gemessenen Finger. (IGEA 2001)

In einer weiteren Studie von 1995 liegt der AD-SOS-Mittelwert bei Frauen im Alter von 20 bis 29 Jahren bei  $2106 \pm 84$  m/sec, im Alter von 30 bis 39 Jahren befindet er sich bei  $2096 \pm 84$  m/sec und bei 40- bis 49-jährigen Frauen bei  $2067 \pm 83$  m/sec. (Wüster et al. 1995)

### **3.5.8 Omnisense**

Das genutzte Modell Omnisense 8000 von der amerikanischen Firma Sunlight stammt aus Pasadena, Maryland (USA). Omnisense misst als einzigen Parameter SOS und setzt diesen in Relation mit dem T-/Z-Score.

Vor dem Messungsbeginn führt der Studienassistent jeden Morgen eine Kontrolle der beiden Sonden durch, um Fehlmessungen auszuschließen. Das geräteinterne Programm ist Windows-ähnlich aufgebaut. Nachdem alle wichtigen Daten in das System eingegeben werden, bittet man die Probandin den Unterarm für die Messung am distalen Radius freizulegen. Mithilfe eines Messstabes kann die korrekte Lage ermittelt werden. Anschließend wird die untersuchende Stelle desinfiziert und mit einem Stift markiert. Daraufhin folgt die Einreibung der Radiusstelle und der Sonde mit einer dünnen Schicht Parker-Gel. Während der

Messung stabilisiert der Studienassistent die Ultraschallsonde mit beiden Händen und bewegt sie auf der vorbereiteten Stelle, mit der Folge, dass die Sonde ein Signal zum Computer schickt. Insgesamt müssen mindestens drei Durchgänge erfolgen, damit Omnisense eine Berechnung durchführen kann. Während der Messung wird der Ergebnis-Schalter im Programm aktiviert. Keine Aktivierung bedeutet, dass die verschiedenen Messungen zu unterschiedlich sind. In diesem Fall bricht man ab und beginnt von vorne. Dies geschieht jedoch sehr selten.

Nach der Messdurchführung werden die Ultraschallsonden desinfiziert. (User Guide 2004)

### **3.5.9 QUS-2**

Der Hersteller des QUS-2 ist Quidel/Metra aus San Diego/Kalifornien, USA. QUS-2 misst BUA als einzigen Parameter. (Glüer et al. 2004) Da zur Kopplung ein gelartiges Medium genutzt wird, gehört es somit zu den QUS-Geräten mit variablem Transducerabstand. Das Besondere an diesem Ultraschallgerät sind die Transducer, die sich auf motorisch beweglichen Armen befinden. Beim Beginn eines Scans sucht QUS-2 die akustischen Stellen des plantaren und posterioren Calcaneus. Von dort bewegt es sich zu einem vorher festgelegten Bereich, um mit der eigentlichen Messung zu beginnen. Um BUA errechnen zu können, werden 88 Messungen durchgeführt. Die eigentliche Berechnung wird in zwei Phasen eingeteilt. In der ersten Phase, der sogenannten dominanten Frühphase, wird die Durchschnittszeit der ersten Ultraschallwellen bestimmt. In der zweiten Phase wird der Wert der dominanten Frühphase in den passenden BUA-Wert umgerechnet. Dabei liegt folgende Korrelation vor: Je stärker die low-pass Knochenfiltration, desto länger ist die dominante Frühphase und desto höher ist BUA.

Auf diese Weise ist es möglich bei der BUA-Kalkulation nur die Ultraschallsignale zu nutzen, welche direkt den Calcaneus passieren. Dadurch fallen Verfälschungen, beispielsweise durch Reflexionen, weg. Dies ist ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu den BUA-Werten anderer QUS. (Jenkins 2001)

### **3.6 DXA**

#### **3.6.1 Technische und allgemeine Grundlagen**

Die DXA kalkuliert anhand weicher und harter Röntgenstrahlen die Flächendichte. Mithilfe der Differenz dieser beiden Strahlenstärken lässt sich die Knochendichte darstellen. (Kauffmann, Sauer, and Weber 2011) Beim Durchdringen des Knochens bewirken Absorption und Streuung, wie auch bei den Ultraschallwellen, eine Abschwächung des Signals. Dabei ist die Strahlstärke von den Eigenschaften des Knochens und des Weichteilgewebes abhängig. Die genutzte Energie beträgt 30 – 140 keV. In diesem Bereich reagiert Gewebe unterschiedlich auf Strahlen: Der Knochen absorbiert die Energie, wohingegen das Weichteilgewebe aufgrund des Compton-Effekts diese streut. Mithilfe der beiden Strahlenmessungen kann der weichteilbedingte Absorptionsanteil bestimmt und aus der Berechnung eliminiert werden.

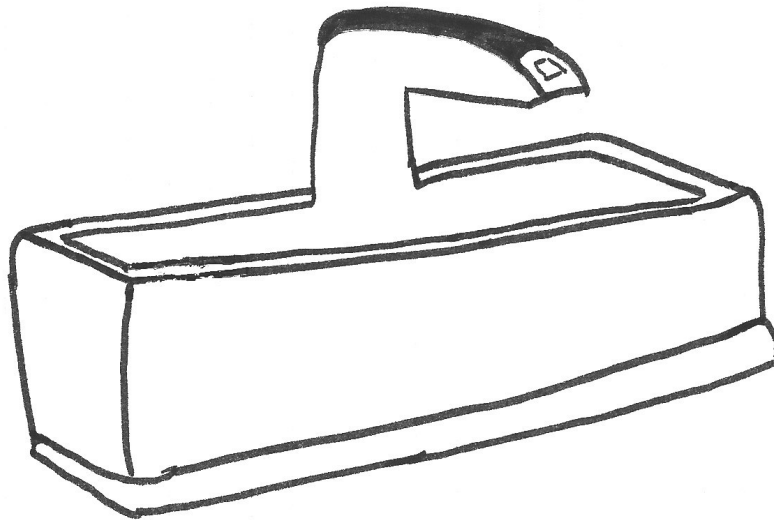
Die DXA-Messung wird standardgemäß an der Wirbelsäule (p.a. oder von lateral) und am Schenkelhals durchgeführt, allerdings sind auch Ganzkörpermessungen oder Messungen in Spezialregionen möglich. (Bartl 2014b)

Folgende Aspekte können mögliche Fehlerquellen darstellen (Kann 2001; Wüster et al. 1998):

- Bei Messungen am Frakturort können Knochenstauchung und Kallusbildung das Messergebnis beeinflussen. Aus diesem Grund muss darauf geachtet werden, dass die Messung nicht an frakturierten Bereichen durchgeführt wird.
- Degenerative Veränderungen an der Wirbelsäule oder Aortenverkalkung können ebenfalls zu falsch erhöhten Werten führen.
- Bei einer Messung am Schenkelhals oder einer Seitenmessung der Wirbelsäule kann es aufgrund des höheren Fettanteils zu einer geringeren Präzision führen.

Die Strahlenbelastung beträgt für den Probanden eins – zehn  $\mu\text{Sv}$ . Aufgrund dieser niedrigen Strahlungsexposition kann sich der Untersucher während der Messung ebenfalls im Raum aufhalten. Im Vergleich zur DXA beträgt eine QCT-Messung 100  $\mu\text{Sv}$  und die jährliche natürliche Strahlenumweltbelastung etwa 2400  $\mu\text{Sv}$ . Als Grenzwert der jährlichen Strahlenbelastung für die Normalbevölkerung sollte eine Dosis von eins mSv nicht überschritten werden (mit Ausnahme von exponierten Berufsgruppen).

Das DXA-Gerät, welches bei dieser Studie verwendet wird, heißt Osteodensitometer Lunar Prodigy GE Healthcare und wurde von der Firma GE/Lunar entwickelt.



**Abb. 29: Beispiel eines DXA-Gerätes (modifiziert nach GE Healthcare 2018)**

Die Knochendichte wird hierbei in  $\text{mg}/\text{cm}^2$  angegeben. Es werden Messungen an der Wirbelsäule und an der Hüfte durchgeführt. Während der Wirbelsäulenuntersuchung muss sich L1 bis L4 im Strahlenfeld befinden. Bei der Hüfte konzentriert man sich auf die Durchführung am proximalen Gesamtfemur („Total Hip“) und am Femurhals. (Herold 2015)

Die unter der Patientin befindliche Röntgenröhre schickt Strahlen durch den messenden Körperbereich zum Detektor, welcher sich im Scan-Arm über der Probandin befindet. Dort werden sie in ein elektrisches Signal umgewandelt und zum Rechner geschickt. Dieser kann nun das empfangene Signal bearbeiten. Als Endergebnis wird ein Röntgenbild mit den errechneten Ergebnissen gezeigt.

### **3.6.2 Praktische Durchführung der Messung**

Bevor die Untersuchung beginnen kann, muss die Probandin die Hose ausziehen und Metallgegenstände (z.B. Bauchnabelpiercing), die sich im Messbereich befinden, abnehmen, um Messverfälschungen zu vermeiden. Nachdem sich die Patientin in der DXA auf den Rücken legt, muss der Untersucher ihre Position

kontrollieren und ggf. korrigieren. Dabei ist wichtig, dass die Probandin gerade und mittig liegt.

Zuerst misst man die Wirbelsäule. Der Scan-Arm wird, aus seiner Ruhelage heraus, so positioniert, dass sich der Energiestrahle über L5 (etwa fünf cm unterhalb des Bauchnabels) befindet. Weiterhin wird ein Schaumstoffblock unter die Beine gelegt, sodass Knie und Hüfte einen Winkel von 60 – 90° bilden. Dadurch wird eine Lendenlordose vermieden, wodurch bessere Aufnahmen möglich sind und eine Fehlerquelle weniger vorliegt. In dieser Position, mit der Röntgenquelle unter und dem Detektor über dem Patienten, wird eine p.a.-Aufnahme durchgeführt. Während der Messung wird parallel die Röntgenaufnahme in den Computer projiziert, sodass man schnell eine Fehlpositionierung erkennen, die Messung unterbrechen und den Patienten neu positionieren kann. Als Ergebnis werden die Werte der einzelnen Wirbel als auch ein Gesamtwert aller beteiligten Wirbelkörper errechnet. Durch diese Darstellung besteht die Möglichkeit defekte Wirbel nicht in die Berechnung mit einzuschließen. (Bartl 2014a) Der Schaumstoffblock wird nach der Messung entfernt und der Scan-Arm in seine ursprüngliche Position zurückgeführt.

Als nächstes folgt die Messung am Femur. Die Probandin bleibt mittig und gerade liegen und kreuzt die Arme über die Brust, um Verfälschungen zu vermeiden. Die Beine bleiben ausgestreckt und werden mit einer Lagerungshilfe so positioniert, dass eine Innenrotation von 20 – 25° in der Hüfte erreicht wird. Dabei sind beide Kniescheiben nach innen gedreht. Nachdem die Position feststeht, wird der Scan-Arm in die richtige Lage gebracht. Der Energiestrahle muss mittig auf der Hüfte und etwa 7 – 8 cm unterhalb des Trochanter majors liegen. Die Messung erfolgt auf beiden Seiten. Falls eine TEP vorliegt, wird diese Seite nicht gemessen. Der restliche Ablauf läuft wie bei der Wirbelsäulenmessung ab. Sobald die Durchführung der Messung beendet ist, wird der Scan-Arm in seine ursprüngliche Lage gebracht. Die Patientin kann sich nun wieder anziehen. Zum Schluss wird das Gerät gereinigt. (Ziller, Ziller, and Hadji 2007)

### 3.7 Messinterpretation

Als Ergebnis einer DXA-Messung werden zwei verschiedene Werte angegeben: T- und Z-Werte.

Wie bereits in Kapitel 1.1.7.4.1. erwähnt, stellt der T-Wert eine Standardabweichung von einem Referenzmittelwert dar, der durch die Werte von gesunden jungen weiblichen Kaukasiern im Alter von 20 bis 29 Jahren berechnet wird, das bedeutet zum Zeitpunkt der „peak bone mass“. Die WHO-Definition beruht auf dem T-Wert, der mittels DXA am proximalen Femur gemessen wird. Dabei wird seine Standardabweichung von 0 bis -1 als normal (das entspricht einem Knochendichteverlust von bis 15%), ein T-Wert von -1 bis -2,5 SD als Osteopenie (Knochendichteverlust von 10 – 25%) und ein T-Wert < -2,5 SD als Osteoporose eingestuft. Letzteres hat einen Massenverlust von 20 - 35%. Der T-Wert sagt aus, wie der aktuelle Stand der Knochendichte im Vergleich zu einer gesunden 30-jährigen Frau ist und lässt so auf das Risiko für eine Fraktur schließen. Das Frakturrisiko steigt um 50% pro verminderte Standardabweichung. Die WHO-Definition berücksichtigt somit nicht den physiologischen Knochenmassenverlust. (Singh, Magon, and Singh 2012; Faulkner, von Stetten, and Miller 1999)

Dieser wird vom Z-Score angegeben. Der Z-Score ist, wie der T-Wert, eine Standardabweichung vom Mittelwert einer gesunden weiblichen Referenzgruppe. Diese ist zusätzlich zur Geschlechtsgleichheit noch altersgleich. Das bedeutet, dass der altersphysiologische Knochenverlust mit einkalkuliert ist. Aus diesem Grund wird dieser Wert eher für die Frakturvorhersage bei prämenopausalen Frauen bevorzugt.

Die QUS-Geräte werden ebenfalls als T- und Z-Score angegeben, jedoch zeigen einige Studien, dass durch die unterschiedlichen Ultraschallmethoden unterschiedliche Prävalenzen für Osteoporose entstehen. Die WHO-Kriterien sind damals auf Basis der DXA-Messung entstanden, weswegen es schwierig ist diese für die QUS-Geräte zu übernehmen. Zudem unterscheiden sie sich auch vom Messungsort. Aus diesem Grund müssen für die einzelnen Ultraschallgeräte eigene Cut-off-Werte festgelegt werden, die ein realistisches Risiko für Osteoporose darstellen. Es ist zusätzlich darauf zu achten, dass die meisten Studien mit peri-/postmenopausalen Frauen durchgeführt wurden und deswegen nicht auf jüngere Frauen oder Männer übertragbar sind. (Hans et al. 2002)

### **3.8 Hauptkriterium**

Bei dieser Studie legt man als Hauptkriterium die Odds Ratio fest. Mittelpunkt der Studie ist somit der Vergleich zwischen T-Scores und Z-Scores der unterschiedlichen Geräte.

### **3.9 Statistik**

Die statistische Analyse erfolgte durch das biometrische Institut von Dr. Olaf Hars in Berlin. Das dabei genutzte Programm hieß „Statistical Package for Social Sciences“ (SPSS; Chicago, Ill.) für Windows-Version 20.0.0. Für den Vergleich zwischen den Parametern und den Geräten der „area under the curve“ (AUC) wurde das Programm MedCalc (Version 13.1) benutzt. Zur Kontrolle der Normalverteilung nutzte man den Kolmogorov-Smirnov-Test. Die Varianzanalyse (ANOVA) fand Anwendung bei der Suche nach Faktoren, die die Studie am meisten beeinflussen. Dabei wurden die Wahrscheinlichkeiten auf Basis der Testmenge für jede Analyse angepasst. Die Bonferroni-Methode baute man in die ANOVA für die post-hoc-Analyse mit ein. Für die Korrelation nutzte das Institut den Korrelationskoeffizienten nach Spearman. Die statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert  $< 0,05$  festgelegt. Der F-Wert nach R.A. Fischer stellte die Unterschiede innerhalb der Gruppen dar. Die Ergebnisse der Parameter wurden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) angegeben. Die Grafik zeigt Fehlerbalken, die die Mittelwerte und ihre Standardabweichungen darstellen.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Basisauswertung**

Die Achilles-Werte aller Probandinnen liegen vor. Aufgrund kurzzeitiger Gerätedefekte oder altersbedingter Probleme war eine Durchführung aller QUS-Geräte mit den Probandinnen nicht möglich. Bei 10 frakturierten Frauen konnte wegen beidseitiger TEP bzw. Hüft-Operation eine Messung an der „Totalhüfte“ und am Femurhals nicht erfolgen. Deswegen liegen bei den verschiedenen Werten unterschiedliche Fallzahlen vor.

### **4.2 Vergleich zwischen Fraktur- und Kontrollgruppe**

An der Auswertung haben insgesamt 205 postmenopausale Frauen teilgenommen, die im Universitätsklinikum Marburg behandelt wurden. Davon besaßen 96 Patientinnen eine Hüftfraktur, die mit einem Bruch in der Orthopädie- und-Unfallchirurgie-Abteilung aufgenommen und bei denen in den ersten sieben Tagen nach der Operation die verschiedenen Messungen durchgeführt wurden. Die 109 Kontrollpersonen stellten sich während dem selben Beobachtungszeitraum im Rahmen einer Vorstellung im Osteoporosezentrum der Frauenklinik vor. Das Durchschnittsalter der Kontrollgruppe befindet sich bei 75,7 ( $\pm 7,4$  Jahren), bei der Frakturgruppe liegt es bei 78,2 Jahren ( $\pm 8,3$ ).

Die folgende Tabelle stellt einen Überblick der verschiedenen Eigenschaften der Probandinnen dar, je als Gruppen- und als Gesamtkollektiv. Alle Daten, außer das Alter der Menopause, sind vollständig. In der Kontrollgruppe konnten 91 Frauen und in der Frakturgruppe 85 Frauen den Zeitpunkt der Menopause nennen. Dadurch fand die Berechnung der Östrogen-Expositionszeit nur bei dieser Anzahl statt.



		Kontrollgruppe				Frakturgruppe				Insgesamt			
		N	Mittelwert	Median	SD	N	Mittelwert	Median	SD	N	Mittelwert	Median	SD
<b>Alter [Jahre]</b>		109	75,7	77	7,4	96	78,2	79*	8,3	205	76,9	77	7,9
<b>Gewicht [kg]</b>		109	69,1	68,5	11,9	96	65,9	65	12,2	205	67,6	67	12,1
<b>Größe [cm]</b>		109	159,1	159	6,1	96	161,8	163*	6,1	205	160,4	160	6,2
<b>BMI [kg/m²]</b>		109	27,3	26,9	4,6	96	25,1	24,6***	4,3	205	26,3	25,8	4,6
<b>Osteoporose vor Hüftfraktur [%]</b>	Nein	73		67		72		75		145		70,7	
	Ja	36		33		24		25		60		29,3	
<b>Hüftfraktur [%]</b>	Nein	109		100		0		0		109		53,2	
	Ja	0		0		96		100***		96		46,8	
<b>Hüftfraktur bei Eltern [%]</b>	Nein	106		97,2		92		95,8		198		96,6	
	Ja	3		2,8		4		4,2		7		3,4	
<b>Brustkrebs [%]</b>	Nein	107		98,2		95		99		202		98,5	
	Ja	2		1,8		1		1		3		1,5	
<b>Rauchen (aktuell) [%]</b>	Nein	105		96,3		93		96,9		198		96,6	
	Ja	4		3,7		3		3,1		7		3,4	
<b>Erfolgreiche Geburten [%]</b>	Nein	46		42,2		27		28,1		73		35,6	
	Ja	63		57,8		69		71,9*		132		64,4	
<b>Anzahl an erfolgreichen Geburten</b>		63	2,6	2	1,3	69	2,2	2*	1,1	132	2,4	2	1,2
<b>Stillen [%]</b>	Nein	59		54,1		45		46,9		104		50,7	

	Ja	50		45,9		51		53,1		101		49,3	
<b>Gesamte Laktationsperiode [Monat]</b>		50	7,1	6	5,6	51	8,9	6	9,7	101	8	6	8
<b>Alter bei Menarche [Jahre]</b>		109	14,2	14	1,4	96	14	14	1,4	205	14,1	14	1,4
<b>Alter bei Menopause [Jahre]</b>		91	48,1	50	5,1	85	48,6	50	4,3	176	48,3	50	4,7
<b>Östrogen-Expositionszeit [Jahre]</b>		91	33,9	35	5,4	85	34,5	35	4,6	176	34,2	35	5

Tab. 11: Baseline-Eigenschaften von allen Patientinnen beider Kohorten (\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ )

### **4.3 Gematchter Vergleich zwischen Fraktur- und Kontrollgruppe**

Aufgrund von Variabilitäten im Gesamtkollektiv wurden beide Gruppen mithilfe der Matched-Pair-Analyse angepasst. Dabei zählte das Alter als ein beeinflussendes Matchkriterium. Nach einer Anpassung des Alters ( $\pm 5$  Jahre) konnten noch 182 Frauen in Betracht gezogen werden. Beide Gruppen hatten eine Größe von 91 Probandinnen. Bei der Kontrollgruppe liegt das Alter bei 76,1 Jahren, in der Frakturgruppe bei 77,4. Die angepassten Eigenschaften sind in der folgenden Tabelle ersichtlich. Patientinnen aus der Hüftfrakturgruppe waren signifikant größer als die Kontrollfrauen (161,9 cm vs. 158,9 cm;  $p \leq 0,001$ ). Daraus folgend zeigt der durchschnittliche BMI-Wert in der Frakturgruppe niedrigere Werte als bei den gesunden postmenopausalen Frauen (25,1 kg/m<sup>2</sup> vs. 26,6 kg/m<sup>2</sup>) auf ( $p \leq 0,05$ ). Ansonsten fanden sich keine anderen sichtbar signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Kohorten.

	<b>Kontrollgruppe</b> (N = 91)		<b>Frakturgruppe</b> (N = 91)		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	p-Wert
<b>Alter [Jahre]</b>	76,1	7,4	77,4	7,7	
<b>Gewicht [kg]</b>	67	11,7	65,9	12,4	
<b>Größe [cm]</b>	158,9	6,4	161,9	6,1	$p \leq 0,001$
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	26,6	4,5	25,1	4,4	$p \leq 0,05$
<b>Osteoporose vor Hüftfraktur [%]</b>	34,1		25,3		
<b>Hüftfraktur [%]</b>	0		100		$p \leq 0,001$
<b>Hüftfraktur bei Eltern [%]</b>	2,2		4,4		
<b>Brustkrebs [%]</b>	2,2		1,1		
<b>Rauchen (aktuell) [%]</b>	4,4		3,3		
<b>Erfolgreiche Geburten [%]</b>	60,4		73,6		
<b>Anzahl an erfolgreichen Geburten</b>	2,6	1,3	2,2	1,1	
<b>Stillen [%]</b>	48,4		54,9		
<b>Gesamte Laktationsperiode [Monat]</b>	6,9	5,7	8,5	9,4	
<b>Alter bei Menarche [Jahre]</b>	14,2	1,5	14	1,5	
<b>Alter bei Menopause [Jahre]</b>	48,5	4,6	48,5	4,3	
<b>Östrogen-Expositionszeit [Jahre]</b>	34,2	5	34,4	4,6	

Tab. 12: Baseline-Eigenschaften der gematchten Patientinnen beider Kohorten (\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ )

#### 4.4 Frakturdiskrimination

Auf Seite 71 - 74 sind die Ergebnisse in Tabellenform zu sehen. Vollständigkeitshalber werden die ungematchten Ergebnisse ebenfalls dargestellt, jedoch finden sie im weiteren Verlauf keine bedeutende Nennung.

#### **4.4.1 DXA**

Die T-Score-Mittelwerte der Messungen am Femurhals (-2,38 vs. -1,64), „Total Hip“ (-2,36 vs. -1,44) und an der LWS (-2,05 vs. -1,5) sind in der Frakturgruppe niedriger als bei den gesunden Frauen. Alle drei Messorte zeigen signifikant niedrigere Werte auf, welche an der Hüfte stärker ausgeprägt sind als an der Wirbelsäule (FN:  $p < 0,001$ ; HIP:  $p < 0,001$ ; LWS:  $p < 0,041$ ). Der Z-Score der LWS (-0,3 vs. 0,14) befindet sich mit  $p < 0,069$  im nicht signifikanten Bereich im Gegensatz zu den Hüftwerten (FN: -0,55 vs. 0,09; HIP: -0,64 vs. 0,12) mit  $p < 0,001$ . Die AUC zeigen beim Femurhals (T-Score: 0,69 [0,61 – 0,77]; Z-Score: 0,68 [0,6 – 0,76]) und der totalen Hüfte (T-Score: 0,71 [0,63 – 0,78]; Z-Score: 0,69 [0,61 – 0,77]) eine hohe Signifikanz ( $p < 0,001$ ). Bei der LWS (T-Score: 0,59 [0,51 – 0,68],  $p = 0,03$ ; Z-Score: 0,57 [0,49 – 0,66],  $p = 0,082$ ) liegen die AUC-Werte niedriger. Die HIP-Daten werden als Referenz genutzt.

#### **4.4.2 Achilles**

Die Messung konnte als einzige bei der gesamten Population durchgeführt werden. Die Mittelwerte von BUA (91,9 vs. 99,4), SI (58,3 vs. 68,8) und T-Score (-3,2 vs. -2,36) waren in der Frakturgruppe niedriger und SOS (1489,6 vs. 1479,1) höher als beim Kontrollkollektiv. Bis auf den SOS-Wert waren alle Werte signifikant unterschiedlich (BUA:  $p = 0,002$ ; SOS:  $p = 0,474$ ; SI/T-/Z-Score:  $p < 0,001$ ). Die AUC-Werte (BUA: 0,68 [0,6 – 0,76]; SOS: 0,65 [0,57 – 0,73]; SI: 0,68 [0,6 – 0,76]; T-Score: 0,68 [0,6 – 0,76]; Z-Score: 0,67 [0,59 – 0,75]) der Hüfte ähnelten denen der DXA-Messung, ebenfalls mit einer Signifikanz von  $p < 0,001$ .

#### **4.4.3 InSight**

Alle Messergebnisse des InSight zeigten sich signifikant erniedrigt ( $p = 0,0001$ ). Die Mittelwerte von SI (75,2 vs. 65,4) und T-Score (-1,849 vs. -2,631) waren bei den gesunden Probanden höher als in der Fraktur-Kohorte. Die AUC liegen nahe der Referenzwerte (SI: 0,66 [0,57 – 0,75]; T-Score: 0,67 [0,58 – 0,76]; Z-Score: 0,66 [0,58 – 0,75]) und zeigten somit signifikante Unterschiede auf ( $p < 0,001$ ).

#### **4.4.4 Sahara**

Die Mittelwerte aller berechneten Werte waren bei den frakturierten Probanden signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (est. BMD T-Score: -2,23 vs. -1,774 [p = 0,004]; est. BMD Z-Score: -0,636 vs. -0,112 [p = 0,001]; BUA: 44,73 vs. 52,58 [p = 0,004]; SOS: 1505,85 vs. 1518,52 [p = 0,21]; SI: 66,14 vs. 73,03 [p = 0,009]; SI T-Score: -2,196 vs. -1,761 [p = 0,005]; SI Z-Score: -0,531 vs. -0,101 [p = 0,008]). Alle AUC-Werte (BMD T-Score: 0,63 [0,54 – 0,71] [p = 0,006]; BMD Z-Score: 0,66 [0,57 – 0,75] [p < 0,001]; BUA: 0,62 [0,54 – 0,71] [p = 0,007]; SOS: 0,61 [0,52 – 0,7] [p = 0,015]; SI: 0,62 [0,53 – 0,7] [p = 0,008]; SI T-Score: 0,63 [0,54 – 0,71] [p = 0,004]; SI Z-Score: 0,64 [0,55 – 0,73] [p = 0,003]) liegen signifikant unter denen der Referenzwerte.

#### **4.4.5 DBM Sonic BP**

Trotz der niedrigeren Messwerte in der Frakturgruppe im Vergleich zum Kontrollkollektiv (AD-SOS: 1810,6 vs. 1821,3; T-Score: -4,543 vs. -4,324) zeigen keine der Mittelwerte einen signifikanten Unterschied. Auch bei den AUC-Werten (AD-SOS: 0,54 [0,45 – 0,62]; T-Score: 0,55 [0,47 – 0,64]; Z-Score: 0,54 [0,45 – 0,62]) liegt kein signifikanter Unterschied vor.

#### **4.4.6 Omnisense**

Patientinnen mit Hüftfraktur zeigen signifikant niedrigere Mittelwerte als die Kontrollgruppe (SOS: 3768,5 vs. 3878 [p < 0,03]; T-Score: -3,707 vs. -3,03 [p < 0,032]). Bei den AUC-Werten (SOS: 0,57 [0,47 – 0,67]; T-Score: 0,6 [0,51 – 0,69]; Z-Score: 0,62 [0,53 – 0,72]) ist SOS als einziges nicht signifikant.

#### **4.4.7 QUS-2**

Nur bei fast der Hälfte der Frauen war es möglich diese Messung durchzuführen. Der BUA-Mittelwert ist bei der Frakturgruppe niedriger als in der gesunden (61,6 vs. 63,9), jedoch verhält sich der T-Score-Mittelwert umgekehrt (-1,7 vs. -2). Beide sind nicht signifikant. Auch die AUC-Werte (BUA: 0,56 [0,44 – 0,67]; T-Score: 0,51 [0,39 – 0,62]) zeigen keine Signifikanz auf.

	Kontrollgruppe				Frakturgruppe				Total			
	N	M	Median	SD	N	M	Median	SD	N	M	Median	SD
<b>FN [g/cm<sup>2</sup>]</b>	107	0,79	0,78	0,13	86	0,69	0,68***	0,13	193	0,74	0,74	0,14
<b>FN T-Score</b>	107	-1,61	-1,7	1,06	86	-2,41	-2,5***	1,09	193	-1,97	-1,95	1,15
<b>FN Z-Score</b>	106	0,06	0,03	0,95	86	-0,54	-0,7***	0,99	192	-0,21	-0,28	1,01
<b>HIP [g/cm<sup>2</sup>]</b>	107	0,83	0,81	0,15	86	0,71	0,73***	0,14	193	0,78	0,78	0,15
<b>HIP T-Score</b>	107	-1,41	-1,5	1,23	86	-2,39	-2,25***	1,13	193	-1,85	-1,85	1,28
<b>HIP Z-Score</b>	106	0,09	-0,02	1,07	86	-0,64	-0,6***	1,07	192	-0,24	-0,25	1,13
<b>L1 – L4 [g/cm<sup>2</sup>]</b>	109	1,02	0,99	0,32	96	0,93	0,91*	0,19	205	0,98	0,96	0,27
<b>L1 – L4 T-Score</b>	109	-1,52	-1,53	1,8	96	-2,1	-2,22*	1,62	205	-1,79	-1,85	1,74
<b>L1 – L4 Z-Score</b>	108	0,06	-0,08	1,64	96	-0,33	-0,58(*)	1,49	204	-0,13	-0,21	1,58
<b>Achilles BUA [dB/MHz]</b>	109	102,5	101,5	14,5	96	91,6	90,5***	15,3	205	97,4	96,5	15,8
<b>Achilles SOS [m/s]</b>	109	1502,1	1503,5	28,3	96	1489,2	1488*	28,7	205	1496,1	1496	29,1
<b>Achilles SI [%]</b>	109	68,8	67,5	15,9	96	58	59***	16,1	205	63,7	63	16,8
<b>Achilles T-Score</b>	109	-2,41	-2,51	1,24	96	-3,23	-3,16***	1,22	205	-2,79	-2,85	1,29
<b>Achilles Z-Score</b>	109	-0,06	-0,04	1,23	96	-0,77	-0,71***	1,17	205	-0,39	-0,39	1,25
<b>Sahara est BMD [g/cm<sup>2</sup>]</b>	108	0,386	0,392	0,107	80	0,344	0,334**	0,103	188	0,368	0,361	0,107
<b>Sahara est BMD T-Score</b>	102	-1,769	-1,825	1,001	78	-2,223	-2,35**	0,922	180	-1,966	-2,025	0,991
<b>Sahara est BMD Z-Score</b>	100	-0,14	-0,1	0,933	66	-0,636	-0,7**	0,953	166	-0,337	-0,4	0,969
<b>Sahara BUA [dB/MHz]</b>	104	53,1	51,78	17,37	78	44,9	46,2*	16,65	182	49,59	48,3	17,5
<b>Sahara SOS [m/s]</b>	104	1518,18	1517,28	25,74	78	1505,99	1506,35*	41,35	182	1512,96	1513,85	33,78
<b>Sahara SI [%]</b>	108	73,15	74,03	16,97	80	66,23	64,8**	16,37	188	70,21	69,13	17,02
<b>Sahara SI T-Score</b>	107	-1,759	-1,7	0,985	80	-2,19	-2,3**	0,969	187	-1,943	-2	0,999

<b>Sahara SI Z-Score</b>	102	-0,13	-0,1	0,927	66	-0,531	-0,6**	1,001	168	-0,288	-0,4	0,974
<b>InSight SI [%]</b>	89	75,4	76,5	16,5	71	65,2	64,5***	15,1	160	70,9	69,5	16,7
<b>InSight T-Score</b>	89	-1,84	-1,75	1,255	72	-2,651	-2,65***	1,154	161	-2,203	-2,3	1,273
<b>InSight Z-Score</b>	89	0,46	0,45	1,188	72	-0,262	-0,3***	1,161	161	0,137	0,05	1,226
<b>Omnisense SOS [m/s]</b>	83	3885,7	3886	167,6	56	3771,4	3854*	364,7	139	3839,6	3858	269,9
<b>Omnisense T-Score</b>	100	-2,976	-2,7	1,775	70	-3,689	-3,45*	2,001	170	-3,269	-3,1	1,898
<b>Omnisense Z-Score</b>	99	-0,785	-0,8	1,63	58	-1,55	-1,65*	1,923	157	-1,068	-1	1,777
<b>DBM AD-SOS [m/s]</b>	108	1818,2	1834	110,6	86	1809,7	1799,5	107,3	194	1814,4	1812,5	109
<b>DBM UBPI</b>	108	0,265	0,24	0,143	86	0,235	0,19	0,143	194	0,252	0,22	0,143
<b>DBM tf [µs]</b>	108	1,179	1,18	0,22	86	1,097	1,12*	0,285	194	1,143	1,15	0,254
<b>DBM T-Score</b>	108	-4,363	-4,14	1,572	86	-4,555	-4,71	1,517	194	-4,448	-4,535	1,547
<b>DBM Z-Score</b>	108	-1,254	-1,1	1,523	86	-1,378	-1,43	1,467	194	-1,309	-1,3	1,496
<b>QUS-2 BUA [dB/MHz]</b>	58	64,8	63,6	15,3	56	61,1	58,9	14,9	114	63	61,2	15,2
<b>QUS-2 x/y [mm]</b>	58	26,5	25,8	3,3	56	26,2	26,3	3,9	114	26,4	25,9	3,6
<b>QUS-2 T-Score</b>	58	-1,89	-1,98	1,18	56	-1,8	-2,3	1,71	114	-1,85	-2,15	1,46

Tab. 13: Ergebnisse der ungematchten Knochenuntersuchungen (\* =  $p \leq 0,05$ , \*\* =  $p \leq 0,01$ , \*\*\* =  $p \leq 0,001$ )



	Kontrollgruppe			Frakturgruppe					
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD	p-Wert	AUC (95% CI)	p-Wert
<b>FN [g/cm<sup>2</sup>]</b>	89	0,78	0,13	81	0,69	0,13	< 0,001	0,69 (0,61 – 0,77)	< 0,001
<b>FN T-Score</b>	89	-1,64	1,11	81	-2,38	1,09	< 0,001	0,69 (0,61 – 0,77)	< 0,001
<b>FN Z-Score</b>	88	0,09	0,98	81	-0,55	0,99	< 0,001	0,68 (0,6 – 0,76)	< 0,001
<b>HIP [g/cm<sup>2</sup>]</b>	89	0,83	0,15	81	0,72	0,14	< 0,001	0,7 (0,63 – 0,78)	< 0,001
<b>HIP T-Score</b>	89	-1,44	1,26	81	-2,36	1,14	< 0,001	0,71 (0,63 – 0,78)	< 0,001
<b>HIP Z-Score</b>	88	0,12	1,08	81	-0,64	1,08	< 0,001	0,69 (0,61 – 0,77)	< 0,001
<b>L1 – L4 [g/cm<sup>2</sup>]</b>	91	1,03	0,35	91	0,94	0,2	0,032	0,59 (0,51 – 0,68)	0,027
<b>L1 – L4 T-Score</b>	91	-1,5	1,91	91	-2,05	1,64	0,041	0,59 (0,51 – 0,68)	0,03
<b>L1 – L4 Z-Score</b>	90	0,14	1,73	91	-0,3	1,52	0,069	0,57 (0,49 – 0,66)	0,082
<b>Achilles BUA [dB/MHz]</b>	91	99,4	17,3	91	91,9	15,4	0,002	0,68 (0,6 – 0,76)	< 0,001
<b>Achilles SOS [m/s]</b>	91	1479,1	136,9	91	1489,6	27,9	0,474	0,65 (0,57 – 0,73)	< 0,001
<b>Achilles SI [%]</b>	91	68,8	16,1	91	58,3	16	< 0,001	0,68 (0,6 – 0,76)	< 0,001
<b>Achilles T-Score</b>	91	-2,36	1,27	91	-3,2	1,23	< 0,001	0,68 (0,6 – 0,76)	< 0,001
<b>Achilles Z-Score</b>	91	-0,06	1,25	91	-0,78	1,16	< 0,001	0,67 (0,59 – 0,75)	< 0,001
<b>Sahara est BMD [g/cm<sup>2</sup>]</b>	90	0,385	0,11	78	0,343	0,102	0,011	0,62 (0,53 – 0,7)	0,01
<b>Sahara est BMD T-Score</b>	84	-1,774	1,035	76	-2,23	0,91	0,004	0,63 (0,54 – 0,71)	0,006
<b>Sahara est BMD Z-Score</b>	82	-0,112	0,948	66	-0,636	0,953	0,001	0,66 (0,57 – 0,75)	< 0,001
<b>Sahara BUA [dB/MHz]</b>	86	52,58	17,67	76	44,73	16,35	0,004	0,62 (0,54 – 0,71)	0,007
<b>Sahara SOS [m/s]</b>	86	1518,52	26,77	76	1505,85	41,65	0,021	0,61 (0,52 – 0,7)	0,015
<b>Sahara SI [%]</b>	90	73,03	17,47	78	66,14	16,22	0,009	0,62 (0,53 – 0,7)	0,008
<b>Sahara SI T-Score</b>	89	-1,761	1,014	78	-2,196	0,96	0,005	0,63 (0,54 – 0,71)	0,004

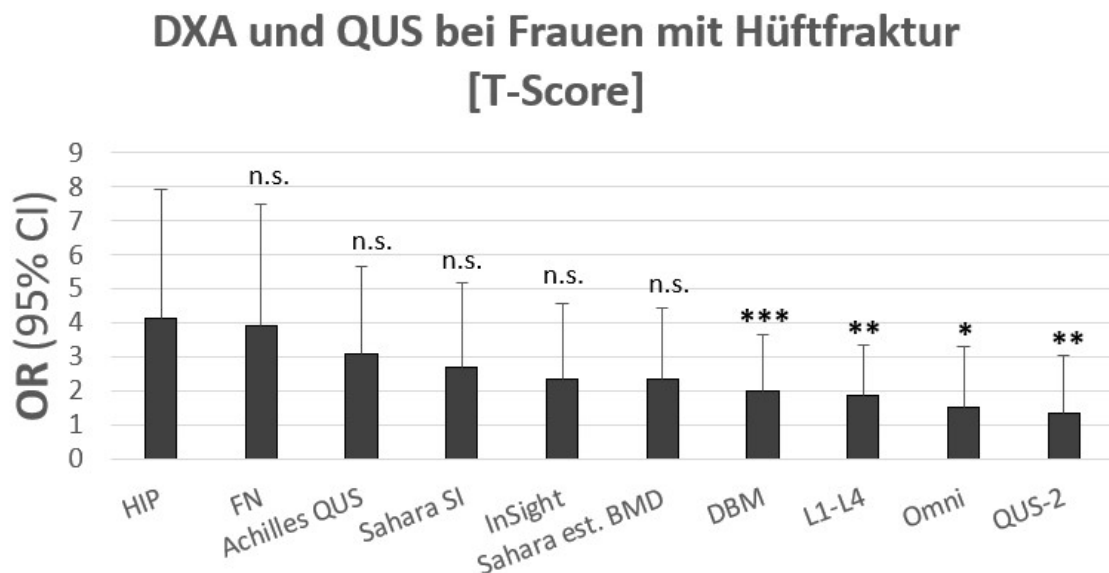
<b>Sahara SI Z-Score</b>	84	-0,101	0,941	66	-0,531	1,001		0,008		0,64 (0,55 – 0,73)	0,003
<b>InSight SI [%]</b>	74	75,2	17,1	69	65,4	15,1		0,000		0,66 (0,57 – 0,75)	< 0,001
<b>InSight T-Score</b>	74	-1,849	1,305	70	-2,631	1,148		0,000		0,67 (0,58 – 0,76)	< 0,001
<b>InSight Z-Score</b>	74	0,476	1,232	70	-0,263	1,163		0,000		0,68 (0,57 – 0,75)	< 0,001
<b>Omnisense SOS [m/s]</b>	70	3878	175,9	55	3768,5	367,5		0,03		0,57 (0,47 – 0,67)	0,159
<b>Omnisense T-Score</b>	84	-3,03	1,846	69	-3,707	2,009		0,032		0,6 (0,51 – 0,69)	0,03
<b>Omnisense Z-Score</b>	84	-0,805	1,714	58	-1,55	1,923		0,017		0,62 (0,53 – 0,72)	0,015
<b>DBM AD-SOS [m/s]</b>	90	1821,3	109,1	84	1810,6	108,3		0,518		0,54 (0,45 – 0,62)	0,399
<b>DBM T-Score</b>	90	-4,324	1,559	84	-4,543	1,532		0,352		0,55 (0,47 – 0,64)	0,241
<b>DBM Z-Score</b>	90	-1,188	1,53	84	-1,371	1,482		0,425		0,54 (0,45 – 0,62)	0,392
<b>QUS-2 BUA [dB/MHz]</b>	45	63,9	14,4	54	61,6	14,9		0,436		0,56 (0,44 – 0,67)	0,327
<b>QUS-2 T-Score</b>	45	-2	1,1	54	-1,7	1,7		0,465		0,51 (0,39 – 0,62)	0,874

**Tab. 14: Ergebnisse der Knochendichtemessungen bei gematchtem Kollektiv**

#### 4.5 Vergleich zwischen QUS-Parameter und DXA

Die folgenden Abbildungen stellen zum Vergleich der verschiedenen Geräte die jeweiligen OR dar. Als Referenzwert wurden, wie zuvor genannt, die HIP-Daten verwendet, da sie die höchsten Frakturdiskriminierungswerte aufzeigten. Im Anschluss haben wir ermittelt, ob ein signifikanter Unterschied, im Vergleich zum Referenzwert, in der Diskriminierung zwischen Fraktur und gesund vorliegt.

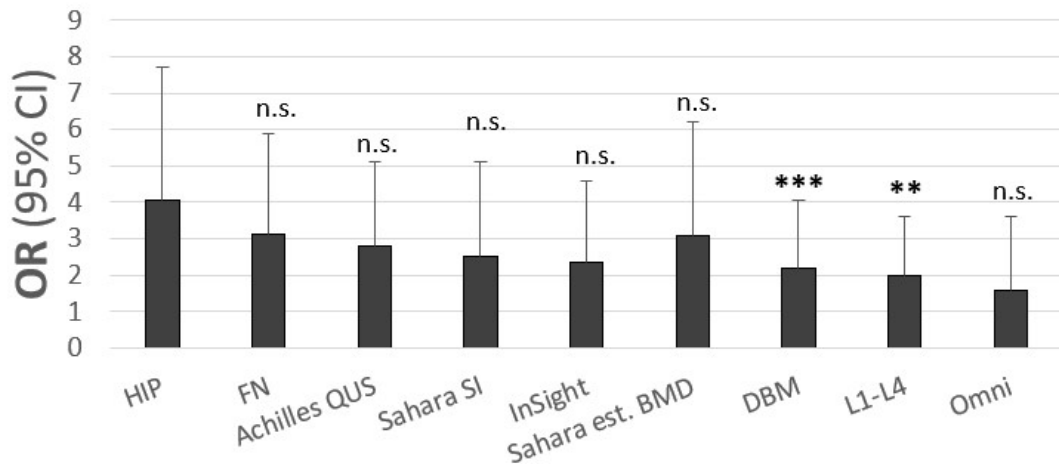
Die erste Abbildung bezieht sich auf den T-Score. Wie zu sehen ist, gibt es keinen signifikanten Unterschied in den Ergebnissen zwischen HIP, FN, Achilles QUS, Sahara SI und est. BMD und InSight. Omnisense zeigt mit einem p-Wert von  $\leq 0,05$  einen signifikanten Unterschied, ebenso sind LWS ( $p \leq 0,01$ ), QUS-2 ( $p \leq 0,01$ ) und DBM ( $p \leq 0,001$ ) signifikant.



**Abb. 30: OR osteoporotischer Hüftfrakturen des T-Scores von DXA und verschiedenen QUS-Werten. (\* =  $p \leq 0,05$ , \*\* =  $p \leq 0,01$ , \*\*\* =  $p \leq 0,001$ )**

In der Z-Score-Abbildung kommt zu den bereits nicht signifikanten unterschiedlichen Werten Omnisense hinzu. DBM ( $p \leq 0,001$ ) und LWS ( $p \leq 0,01$ ) zeigen auch hier einen signifikanten Unterschied auf.

## DXA und QUS bei Frauen mit Hüftfraktur [Z-Score]



**Abb. 31: OR osteoporotischer Hüftfrakturen des Z-Scores von DXA und verschiedenen QUS-Werten. (\* =  $p \leq 0,05$ , \*\* =  $p \leq 0,01$ , \*\*\* =  $p \leq 0,001$ )**

In Abb. 32 sind die wichtigsten DXA- und QUS-Parameter im Vergleich zueinander dargestellt. Der einzige signifikante DXA-Parameter ist LWS mit  $p \leq 0,01$ . Alle SI-Werte zeigen keine Signifikanz im Vergleich zur HIP-AUC. Bei BUA ist nur der vom Messgerät QUS-2 signifikant ( $p \leq 0,05$ ). Bei SOS bzw. AD-SOS findet sich eine Signifikanz bei den Geräten Omnisense ( $p \leq 0,01$ ) und DBM ( $p \leq 0,001$ ).

## DXA und QUS bei Frauen mit Hüftfraktur [BMD & QUS]

■ BMD    □ SI    ■ BUA    ■ SOS    ■ Sahara estimated BDM

\* sign. diff. of AUC comp. to AUC of HIP

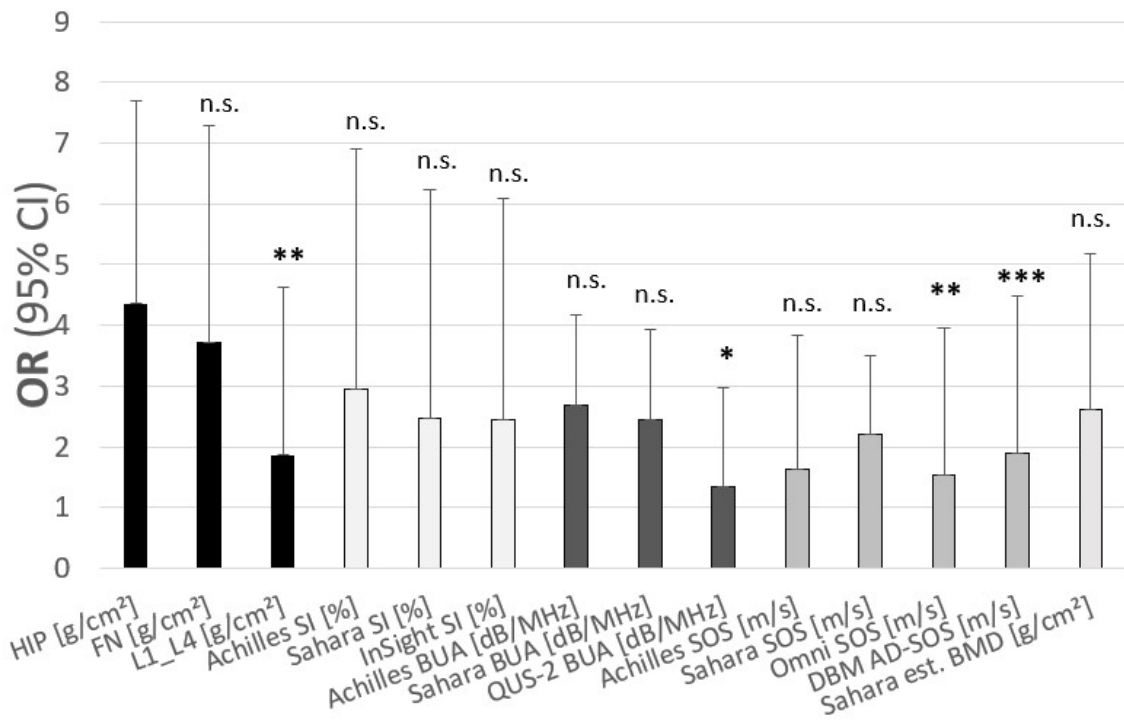


Abb. 32: Odds Ratio (OR) der osteoporotischen Hüftfraktur von DXA und verschiedenen QUS-Parametern (\* =  $p \leq 0,05$ , \*\* =  $p \leq 0,01$ , \*\*\* =  $p \leq 0,001$ )

## 5 Diskussion

In dieser Studie haben wir in Form einer Fall-Kontroll-Analyse, anhand 182 postmenopausalen Frauen mit Hüftfraktur und gematchten Kontrollen, die Diskriminierungsfähigkeit der DXA-Messmethode bei Frauen nach Hüftfraktur mit sechs unterschiedlichen QUS-Geräten verglichen. Da bereits bekannt ist, dass nicht alle QUS osteoporotische Frakturen in gleichem Ausmaß aufzeigen, ist es von Bedeutung diese Unterschiede darzustellen. Achilles, Sahara, InSight und Omnisense konnten im AUC signifikant zwischen Hüftfraktur und gesund differenzieren. Achilles, Sahara und InSight zeigten zusätzlich einen ähnlichen OR wie der DXA T-Score.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den Studien „Precision and Discriminatory Ability of Calcaneal Bone Assessment Technologies“ (Greenspan et al. 1997) und „Comparison of Six Calcaneal Quantitative Ultrasound Devices: Precision and Hip Fracture Discrimination“ (Njeh et al. 2000). Hierbei wurden, außer dem Achilles, andere QUS-Geräte an einer deutlich kleineren Population untersucht. Trotz einer variablen Genauigkeit waren die Ergebnisse adäquat genug, um die Fähigkeit zur Abgrenzung zwischen osteoporotischen und gesunden Probanden mithilfe von calcanealem QUS aufzuzeigen. Es wurde ebenfalls empfohlen diese für FRAX zu nutzen. Teilweise stimmen die ähnlichen Hüftfraktur-Abgrenzungen und OR zwischen QUS-Geräten und FN-BMD mit unseren Ergebnissen überein. Das calcaneale genutzte QUS-2 konnte in unserer Studie keinen Unterschied zwischen Femurfrakturen und Gesunden aufzeigen.

In Übereinstimmung mit unserer Studie sind auch die Ergebnisse der prospektiven EPIDOS-Studien (Schott et al. 2005; Hans et al. 2004), die mit 5703 älteren Frauen eine größere Population als Grundlage hatten. Während der vierjährigen Follow-ups mithilfe von DXA und Achilles erfolgte bei 192 Frauen eine Hüftfraktur. Zum einen konnte gezeigt werden, dass die DXA- und QUS-Parameter einen hohen prädiktiven Stellenwert bzgl. trochantärer Frakturen besitzen. Zusätzlich unterstrichen EPIDOS und weitere Studien (Hadjj et al. 1999) den Stellenwert des Achilles-Parameters SI, welcher sich als bester kurz- und langfristiger Vorhersagewert für Hüftfraktur innerhalb der QUS-Geräte zeigte. Unsere Ergebnisse bestätigen den prädiktiven Wert des Stiffness-Index bei Frauen mit Hüftfraktur.

Bauer et al. (1997) nutzten als QUS das Sahara-Gerät und untersuchten die klinische Bedeutung von BUA in Bezug auf Hüftfrakturen und anderen Frakturen (außer der Wirbelsäule). Sie konnten aufzeigen, dass ein starker Zusammenhang zwischen BUA und Hüftfraktur bei älteren Frauen vorliegt und somit eine Diskriminierung zwischen Hüftfraktur-Patienten und Gesunden erfolgen kann. Zudem konnte kein signifikanter Unterschied zwischen BUA und BMD dargestellt werden. In unserer Studie konnten wir diese Aussage weiter bekräftigen. Die BUA von Achilles, Insight, Omnisense und Sahara konnte ebenfalls zwischen den beiden Kohorten unterscheiden. Diese Fähigkeit konnten wir bei DBM Sonic- und dem QUS-2-Gerät nicht aufzeigen. Der OR der BUA vom Achilles- und Sahara-Gerät war zusätzlich mit dem von der BMD an „Total Hip“ und Femurhals vergleichbar. Der OR von QUS-2 lag hierbei signifikant niedriger. In einer weiteren großen Studie namens SEMOF (Krieg et al. 2006) wurden zwei Calcaneus-Geräte (Achilles und Sahara) und ein Phalangus-QUS-Gerät (DBM Sonic 1200) miteinander verglichen und die Aussagekraft bezogen auf das Hüftfrakturrisiko analysiert. Die Schwachpunkte dieser Studie sind, dass es keinen Vergleich mit dem Gold-Standard DXA gab und zusätzlich die Frakturen nicht radiologisch festgehalten wurden. Die Studie zeigte auf, dass nur die beiden QUS an der Ferse das Hüftfrakturrisiko bei älteren Frauen vorhersagen konnten. DBM Sonic 1200 konnte dies nicht, welches in Übereinstimmung mit unserer Studie steht.

EPISEM (Hans et al. 2008), eine weitere wichtige Studie mit einer Population von fast 13.000 Frauen, versuchte mithilfe von klinisch relevanten Risikofaktoren (CRFs) und Achilles, als calcaneales QUS-Gerät, ein mögliches Hüftscreening-Tool zu entwickeln, um die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine Hüftfraktur in älteren Frauen zu bestimmen. Es zeigte sich, dass die Kombination von CRFs und QUS eine mögliche Alternative zur DXA darstellt, um das Hüftfrakturrisiko aufgrund von Osteoporose zu messen. Für die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Hüftfraktur wurde das WHO-FRAX-Risikobewertungstool genutzt. Es erfolgte zusätzlich die Berechnung der 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit der 6 osteoporotischen „Major Fractures“. Wie erwartet zeigten Probandinnen mit Hüftfraktur ein erhöhtes Risiko für weitere Hüftfrakturen sowie für osteoporotische Frakturen im Vergleich zur gesunden Kontrollkohorte.

Es gibt noch zwei weitere große Studien, die sich mit dem Risiko für osteoporotische Wirbelkörperfraktur beschäftigten. Die OPUS-Studie (Glüer et al. 2004) bestätigt fünf verschiedenen QUS-Geräten eine DXA-ähnliche Fähigkeit Frauen mit einem hohen Risiko für vorwiegend osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen zu identifizieren. Dieses Resultat konnten wir mit QUS-2 und DBM nicht demonstrieren. Die Ergebnisse der OPUS-Studie sind in Übereinstimmung mit der prospektiven BOS-Studie („Basel Osteoporosis Study“) (Hollaender et al. 2009), die ebenfalls den Prädiktwert des calcanealen QUS bzgl. Wirbelkörperfraktur aufzeigen.

Die Studie „Evaluation of Calcaneal Quantitative Ultrasound in a Primary Care Setting as a Screening Tool for Osteoporosis in Postmenopausal Women“ (Díez-Pérez et al. 2003) zeigte zum einen, dass der T-Score von DXA, welches nach WHO für die Definition einer Osteoporose genutzt wird, nicht bei QUS-Geräten verwendbar ist, da DXA und QUS unterschiedliche Knocheneigenschaften messen. Es würde dadurch zu falsch-negativen Diagnosen kommen (statt den vorgekommen 55,8% an Osteoporose Erkrankten, wären es 10%). Zum anderen zeigte Díez-Pérez bei einem T-Score-Grenzwert von „estimated heel“-BMD von -1,55 ähnliche Ergebnisse wie durch die DXA. Aufgrund der noch zu hohen falsch-positiven und falsch-negativen Werten, ist QUS als Goldstandard nicht praktikabel. Bei Cut-off-Werten des „estimated heel“-BMD von  $> 0,05$  und  $< -2,5$  kann etwa 20% der postmenopausalen Frauen eine DXA-Untersuchung zur Diagnosestellung erspart bleiben. In Übereinstimmung mit unserer Studie konnte gezeigt werden, dass das genutzte QUS-Gerät Sahara signifikant gleichwertig zum Goldstandard DXA in Bezug auf die Frakturvorhersage ist.

Unsere Studie zeigt einige Limitationen auf. Die erste und offensichtlichste ist der Querschnittscharakter. Daten solcher Art erlauben nur eine limitierte Interpretation über das Ausmaß der Frakturrisikovorhersage durch QUS. Eine weitere ist, dass die Frakturkohorte nur die Hüftfraktur als Frakturart nutzt, wodurch unterschiedliche Frakturen, wie z.B. Wirbelkörperfrakturen, nicht berücksichtigt werden. Als dritte Einschränkung kommt hinzu, dass wir uns nicht mit der Fragestellung beschäftigt haben, ob und wie viel körperliche Aktivität unsere Probandinnen durchführten, welches einen Effekt auf BMD, BUA oder SOS haben könnte.



Zusammenfassend ist festzustellen, dass Achilles, Sahara, InSight und Omnisense ähnliche und signifikante Hüftfraktur-Diskriminierungen im Vergleich zum Goldstandard DXA demonstrieren konnten. Mittels DBM und QUS-2 war es nicht möglich zwischen der Hüftfraktur- und der gesunden Kontrollgruppe zu unterscheiden. Die OR von QUS zeigt vergleichbare OR vs. BMD der Hüfte, T-Score und SOS von Omnisense, jedoch keine mit denen von DBM oder QUS-2 auf. QUS am Os Calcaneus scheint ein alternatives Verfahren zur Frakturrisikobeurteilung zu sein. Weitere Untersuchungen sind hier von Nöten, um die Diskriminierungsfähigkeit von QUS in anderen ethnischen Gruppen oder in unterschiedlichen Klimata zu testen.

## 6 Zusammenfassung (englisch)

### Background:

Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is the gold standard for assessment of bone mineral density, an important risk factor for osteoporotic fractures. Recent reports suggest that quantitative ultrasonometry (QUS) is able to predict fractures; however, only limited data in women with hip fractures are available.

### Methods:

We examined 91 postmenopausal women who had sustained an osteoporosis-related hip fracture within the past 7 days using DXA and six different QUS devices and compared them with 91 healthy age-matched controls.

### Results:

Femoral neck (FN), total hip (TH) and lumbar spine (LS) *T*-scores were lower in women with hip fractures compared to matched controls:  $-2.38$  vs.  $-1.64$  ( $p < 0.001$ ),  $-2.36$  vs.  $-1.44$  ( $p < 0.001$ ) and  $-2.05$  vs.  $-1.50$  ( $p = 0.41$ ), respectively. The *T*-scores of the Achilles, Sahara, InSight and Omnisence QUS devices were also lower in patients with hip fractures compared to matched controls:  $-3.20$  vs.  $-2.36$  ( $p < 0.001$ ),  $-2.196$  vs.  $-1.761$  ( $p = 0.005$ ),  $-2.631$  vs.  $-1.849$  ( $p < 0.001$ ),  $-3.707$  vs.  $-3.030$  ( $p = 0.032$ ), respectively. However, the *T*-scores of the DBM and QUS-2 did not differ between the two groups:  $-4.543$  vs.  $-4.324$  ( $p = 0.352$ ) and  $-1.7$  vs.  $-2.0$  ( $p = 0.465$ ), respectively. Compared to DXA (hip), the odds ratios of the Achilles, InSight and Sahara were comparable, while the odds ratios of the DBM, Omnisence and QUS-2 were significantly lower ( $p \leq 0.05$ ).

### Conclusions:

Compared to DXA, the Achilles, Sahara and InSight QUS devices showed similar hip fracture discrimination while the DBM, Omnisence and QUS-2 did not. Therefore, some QUS devices are able to identify a clinically meaningful risk factor in women at high risk of hip fracture.

## 7 Literaturverzeichnis

- Abramowitz, J, P Thakkar, A Isa, A Truong, C Park, and R M Rosenfeld. 2016. "Adverse Event Reporting for Proton Pump Inhibitor Therapy: An Overview of Systematic Reviews." *Otolaryngol Head Neck Surg.* 155 (4): 547–54.
- Agardh, D, S Björck, C D Agardh, and J Lidfeldt. 2009. "Coeliac Disease-Specific Tissue Transglutaminase Autoantibodies Are Associated with Osteoporosis and Related Fractures in Middle-Aged Women." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 44 (5): 571–78.  
<https://doi.org/10.1080/00365520902718929>.
- Albrand, G, F Munoz, E Sornay-Rendu, F DuBoeuf, and P D Delmas. 2003. "Independent Predictors of All Osteoporosis-Related Fractures in Healthy Postmenopausal Women: The OFELY Study." *Bone* 32 (1): 78–85.  
[https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00919-5](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00919-5).
- Amboss Miamed, and B Andreae. 2018. "Kapitel: Oberschenkelhalsfraktur." 2018.  
<https://amboss.miamed.de/library#xid=L30wQf&anker=Zb9cf6e56d4ab9c09dbd79a0239236e57> (Stand: 01.12.2017).
- Amboss Miamed, and A Borges. 2018. "Kapitel: Nebenschilddrüsen." 2018.  
<https://amboss.miamed.de/library#xid=Op0lpS&anker=Z6584759a4f33d0af8ac0898b6b37efe9>.
- Amboss Miamed, and D Trautfelder. 2018. "Kapitel: Osteoporose." 2018.  
<https://amboss.miamed.de/library#xid=cT0ap2&anker=Z4477b36f96e3b57f6d706030f5839d89>.
- Assessment Centre of the UK Biobank. 2011. "Ultrasound Bone Densitometry," 1–18.
- Balzer, K, M Bremer, S Schramm, D Luhmann, and H Raspe. 2012. "Falls Prevention for the Elderly." *GMS Health Technology Assessment* 8: Doc01.  
<https://doi.org/10.3205/hta000099>.
- Bang, C S, I S Shin, S W Lee, J B Kim, G H Baik, K T Suk, J H Yoon, Y S Kim, and D J Kim. 2015. "Osteoporosis and Bone Fractures in Alcoholic Liver Disease: A Meta-Analysis." *World Journal of Gastroenterology* 21 (13): 4038–47. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.4038>.
- Bartl, R. 2014a. *Klinische Osteologie - Entstehung, Diagnostik, Prävention Und Therapie Aller Knochenerkrankungen.pdf*.

- Bartl, R. 2014b. "Management Der Osteoporose - Definition, Symptome, Diagnostik, Vorsorge, Therapie." *B&G Bewegungstherapie Und Gesundheitssport* 30: 206–14.
- Bartl, R, and C Bartl. 2016. *Bone Disorders: Biology, Diagnosis, Prevention, Therapy*.
- Bonnaire, F, E H Kuner, and W Lorz. 1995. "Femoral Neck Fractures in Adults: Joint Sparing Operations. II. The Significance of Surgical Timing and Implant for Development of Aseptic Femur Head Necrosis." *Unfallchirurg* 98 (5): 259–64.
- Borgström, F, N Zethraeus, O Johnell, L Lidgren, S Ponzer, O Svensson, P Abdon, et al. 2006. "Costs and Quality of Life Associated with Osteoporosis-Related Fractures in Sweden." *Osteoporosis International* 17 (5): 637–50. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-0015-8>.
- Breu, F, S Guggenbichler, and J Wollmann. 2013. "Indications for Bone Mineral Density (BMD) Testing - Official Position." *ISCD*. <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf>.
- Campbell, A J, M C Robertson, M M Gardner, R N Norton, M W Tilyard, and D B Buchner. 1997. "Randomised Controlled Trial of a General Practice Programme of Home Based Exercise to Prevent Falls in Elderly Women." *BMJ* 315 (7115): 1065–69.
- Carbone, L D, K C Johnson, J Robbins, J C Larson, J D Curb, K Watson, M Gass, and A Z LaCroix. 2010. "Antiepileptic Drug Use, Falls, Fractures, and BMD in Postmenopausal Women: Findings from the Women's Health Initiative (WHI)." *Journal of Bone and Mineral Research* 25 (4): 873–81. <https://doi.org/10.1359/jbmr.091027>.
- Cauley, J A, M E Danielson, R M Boudreau, K Y Z Forrest, J M Zmuda, M Pahor, F A Tylavsky, S R Cummings, T B Harris, and A B Newman. 2007. "Inflammatory Markers and Incident Fracture Risk in Older Men and Women: The Health Aging and Body Composition Study." *Journal of Bone and Mineral Research* 22 (7): 1088–95. <https://doi.org/10.1359/jbmr.070409>.
- Cauley, J A, D E Thompson, K C Ensrud, J C Scott, and D Black. 2000. "Risk of Mortality Following Clinical Fractures." *Osteoporosis International* 11 (7): 556–61. <https://doi.org/10.1007/s001980070075>.
- Chang, K P, J R Center, T V Nguyen, and J A Eisman. 2004. "Incidence of Hip

- and Other Osteoporotic Fractures in Elderly Men and Women: Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study." *Journal of Bone and Mineral Research* 19 (4): 532–36. <https://doi.org/10.1359/JBMR.040109>.
- Cheung, C L, K C B Tan, C H Bow, C S S Soong, C H N Loong, and A W C Kung. 2012. "Low Handgrip Strength Is a Predictor of Osteoporotic Fractures: Cross-Sectional and Prospective Evidence from the Hong Kong Osteoporosis Study." *Age* 34 (5): 1239–48. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9297-2>.
- Cumming, R G, and D G Le Couteur. 2003. "Benzodiazepines and Risk of Hip Fractures in Older People: A Review of the Evidence." *CNS Drugs* 17 (11): 825–37.
- Cummings, S R, W S Browner, D Bauer, K Stone, K Ensrud, S Jamal, and B Ettinger. 1998. "ENDOGENOUS HORMONES AND THE RISK OF HIP AND VERTEBRAL FRACTURES AMONG OLDER WOMEN" 339 (11): 733–38.
- Cummings, S R, M C Nevitt, W S Browner, K Stone, K M Fox, K E Ensrud, J Cauley, D Black, and T M Vogt. 1995. "Risk Factors for Hip Fracture in White Women S." *The New Journal of Medicine* 332 (12): 767–73.
- Damilakis, J, J E Adams, G Guglielmi, and T M Link. 2010. "Radiation Exposure in X-Ray-Based Imaging Techniques Used in Osteoporosis." *European Radiology* 20 (11): 2707–14. <https://doi.org/10.1007/s00330-010-1845-0>.
- Dargent-Molina, P, F Favier, H Grandjean, C Baudoin, A M Schott, E Hausherr, P J Meunier, and G Bréart. 1996. "Fall-Related Factors and Risk of Hip Fracture: The EPIDOS Prospective Study." *Lancet* 348 (9021): 145–49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)01440-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)01440-7).
- Dargent-Molina, P, A M Schott, D Hans, F Favier, H Grandjean, C Baudoin, P J Meunier, and G Bréart. 1999. "Separate and Combined Value of Bone Mass and Gait Speed Measurements in Screening for Hip Fracture Risk: Results from the EPIDOS Study. Epidémiologie de l'Ostéoporose." *Osteoporos Int* 9 (2): 188–92.
- Dekkers, O M, E Horváth-Puhó, J O L Jorgensen, S C Cannegieter, V Ehrenstein, J P Vandenbroucke, A M Pereira, and H T Sroensen. 2013. "Multisystem Morbidity and Mortality in Cushing's Syndrome: A Cohort Study." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98 (6): 2277–84. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3582>.

- Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. 2015. "Schenkelhalsfraktur Des Erwachsenen." *Leitlinienkommission Der Deutschen Gesellschaft Für Unfallchirurgie e.V. (DGU)*, no. 12: 1–32.  
[http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/012-001l\\_S2e\\_Schenkelhalsfraktur\\_des\\_Erwachsenen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-001l_S2e_Schenkelhalsfraktur_des_Erwachsenen.pdf).
- Diab, D L, and N B Watts. 2013. "Secondary Osteoporosis: Differential Diagnosis and Workup." *Clinical Obstetrics and Gynecology* 56 (4): 686–93.  
<https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3182a9b5f9>.
- Díez-Pérez, A, F Marín, J Vila, M Abizanda, A Cervera, C Carbonell, R M Alcolea, et al. 2003. "Evaluation of Calcaneal Quantitative Ultrasound in a Primary Care Setting as a Screening Tool for Osteoporosis in Postmenopausal Women." *Journal of Clinical Densitometry: The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry* 6 (3): 237–45.
- Dobbs, M B, J Buckwalter, and C Saltzman. 1999. "Osteoporosis: The Increasing Role of the Orthopaedist." *The Iowa Orthopaedic Journal* 19. University of Iowa: 43–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10847516>.
- DVO. 2006. "DVO-Leitlinie 2006 Zur Prophylaxe, Diagnostik Und Therapie Der Osteoporose Bei Erwachsenen."
- DVO. 2014. "Leitlinie - Kurzfassung Und Langfassung -," 1–250.
- DVO. 2017a. "Leitlinie Osteoporose - Langfassung."
- DVO. 2017b. "Osteoporose Leitlinie 2017 - Kitteltaschenversion."
- Dy, C J, L E LaMont, Q V Ton, and J M Lane. 2011. "Sex and Gender Considerations in Male Patients with Osteoporosis." *Clinical Orthopaedics and Related Research* 469 (7): 1906–12. <https://doi.org/10.1007/s11999-011-1849-3>.
- Edwards, B J, J Song, D D Dunlop, H A Fink, and J A Cauley. 2010. "Functional Decline after Incident Wrist Fractures--Study of Osteoporotic Fractures: Prospective Cohort Study." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 341: c3324.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.c3324>.
- Elliott, S T. 2005. "Sahara Clinical Bone Sonometer, User's Guide." *Sahara Clinical Bone Sonometer, User's Guide* 74 (80): 183–117.  
<https://doi.org/10.1179/174313405X40215>.
- Engelke, K, T Lang, S Khosla, L Qin, P Zysset, W D Leslie, J A Shepherd, and J T Schousboe. 2015. "Clinical Use of Quantitative Computed Tomography

- (QCT) of the Hip in the Management of Osteoporosis in Adults: The 2015 ISCD Official Positions - Part I." *Journal of Clinical Densitometry* 18: 338–58.
- Engström, A, K Michaëlsson, M Vahter, B Julin, A Wolk, and A Åkesson. 2012. "Associations between Dietary Cadmium Exposure and Bone Mineral Density and Risk of Osteoporosis and Fractures among Women." *Bone* 50 (6). Elsevier Inc.: 1372–78. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.03.018>.
- Eriksen, E, K Lyles, C Colón-Emeric, C Pieper, J Magaziner, J D Adachi, L Hyldstrup, et al. 2009. "Antifracture Efficacy and Reduction of Mortality in Relation to Timing of the First Dose of Zoledronic Acid After Hip Fracture." *JBMR* 24 (7): 1308–13.
- Espallargues, M, L Sampietro-Colom, M D Estrada, M Solà, L Del Río, J Setoain, and A Granados. 2001. "Identifying Bone-Mass-Related Risk Factors for Fracture to Guide Bone Densitometry Measurements: A Systematic Review of the Literature." *Osteoporosis International* 12 (10): 811–22. <https://doi.org/10.1007/s001980170031>.
- Faulkner, K G, E von Stetten, and P Miller. 1999. "Discordance in Patient Classification Using T-Scores." *J Clin Densitom* 2: 343–50.
- Flicker, L, K Mead, R J MacInnis, C Nowson, S Scherer, M S Stein, J Thomas, J L Hopper, and J D Wark. 2003. "Serum Vitamin D and Falls in Older Women in Residential Care in Australia." *Journal of the American Geriatrics Society* 51 (11): 1533–38. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51510.x>.
- Fraser, L A, L Langsetmo, C Berger, G Ioannidis, D Goltzman, J D Adachi, A Papaioannou, et al. 2011. "Fracture Prediction and Calibration of a Canadian FRAX® Tool: A Population-Based Report from CaMos." *Osteoporosis International* 22 (3): 829–37. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1465-1>.
- Garden, R S. 1964. "Stability and Union in Subcapital Fractures of the Femur." *J Bone Joint Surg Br* 46 B (4): 630–47.
- GE/Lunar. 1996. *Produkt-Information Achilles+ Ultraschall-Densitometer*. Nauheim; Deutschland: GE/Lunar GmbH.
- GE/Lunar. 2008. *Lunar Achilles Insight, Lunar Achilles Express Bedienerhandbuch*. Solingen: GE/Lunar GmbH.
- GE Healthcare. 2018. "Prodigy - DXA-System Für Osteoporose-Diagnostik Und Verlaufskontrolle." 2018. [http://www3.gehealthcare.de/de-de/produkte/kategorien/densitometrie/dxa/prodigy\\_for\\_bone\\_health](http://www3.gehealthcare.de/de-de/produkte/kategorien/densitometrie/dxa/prodigy_for_bone_health).

- GE Healthcare Lunar. 2011. "Achilles InSight." *Ultrasonometer, Imaging Bone*.
- Gehlbach, S, K G Saag, J D Adachi, F H Hooven, S Boonen, R D Chapurlat, J E Compston, et al. 2012. "Previous Fractures at Multiple Sites Increase the Risk for Subsequent Fractures: The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women" 27 (3): 645–53.  
<https://doi.org/10.1002/jbmr.1476.Previous>.
- Genant, H K, C Y Wu, C van Kuijk, and M C Nevitt. 1993. "Vertebral Fracture Assessment Using a Semiquantitative Technique." *J Bone Mineral Res.* 8 (9): 1137–48.
- Giangregorio, L M, and W D Leslie. 2010. "Time Since Prior Fracture Is a Risk Modifier for 10-Year Osteoporotic Fractures." *Bone Miner Res.*  
<https://doi.org/10.1002/jbmr.35>.
- Gillespie, L D, WiJ Gillespie, M C Robertson, S E Lamb, R G Cumming, and B H Rowe. 2009. "Interventions for Preventing Falls in Elderly People." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000340.pub2>.
- Glüer, C C. 1997. "Quantitative Ultrasound Techniques for the Assessment of Osteoporosis: Expert Agreement on Current Status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group." *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 12 (8): 1280–88. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.8.1280>.
- Glüer, C C, R Eastell, D M Reid, D Felsenberg, C Roux, R Barkmann, W Timm, et al. 2004. "Association of Five Quantitative Ultrasound Devices and Bone Densitometry with Osteoporotic Vertebral Fractures in a Population-Based Sample: The OPUS Study." *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 19 (5): 782–93. <https://doi.org/10.1359/JBMR.040304>.
- Grampp, S. 2008. *Radiology of Osteoporosis*. 2. Revisio. Wien, Austria: Springer Verlag.
- Greenspan, S L, M L Bouxsein, M E Melton, A H Kolodny, J H Clair, P T Delucca, M Stek, K G Faulkner, and E S Orwoll. 1997. "Precision and Discriminatory Ability of Calcaneal Bone Assessment Technologies." *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 12 (8): 1303–13.



- Gregg, E W, A M Kriska, L M Salamone, M M Roberts, S J Anderson, R E Ferrell, L H Kuller, and J A Cauley. 1997. "The Epidemiology of Quantitative Ultrasound: A Review of the Relationships with Bone Mass, Osteoporosis and Fracture Risk." *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 7: 89–99. <https://doi.org/10.1007/BF01623682>.
- Guglielmi, G, J Adams, and T M Link. 2009. "Quantitative Ultrasound in the Assessment of Skeletal Status." *European Radiology* 19: 1837–48. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1354-1>.
- Hadji, P, K Bock, G Emons, C Wüster, and K D Schulz. 2002. "Früherkennung Und Prävention Der Osteoporose." *Der Gynäkologe* 35 (6): 518–26.
- Hadji, P, O Bock, H Resch, M Kraenzlin, A Wang, T Steinle, and C Eisen. 2013. "Reduction of Fracture Risk with Denosumab among Women with Osteoporosis with or without Need for Treatment according to DVO 2009 Guideline: A Subgroup Analysis of the FREEDOM Trial." *Osteologie* 22 (1): 39–45.  
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368549650%5Cnhttp://www.schattauer.de/en/magazine/subject-areas/journals-a-z/osteology/contents/archive/issue/1714/manuscript/19372/download.html>.
- Hadji, P, J J Body, M S Aapro, A Brufsky, R E Coleman, T Guise, A Lipton, and M Tubiana-Hulin. 2008. "Practical Guidance for the Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss." *Annals of Oncology* 19 (8): 1407–16. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn164>.
- Hadji, P, O Hars, C Wüster, K Bock, U S Alberts, H G Bohnet, G Emons, and K D Schulz. 1999. "Stiffness Index Identifies Patients with Osteoporotic Fractures Better than Ultrasound Velocity or Attenuation Alone." *Maturitas* 31 (3): 221–26.
- Hadji, P, S Klein, H Gothe, B Häussler, T Kless, T Schmidt, T Steinle, F Verheyen, and Roland Linder. 2013. "The Epidemiology of Osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): An Analysis of Routine Health Insurance Data." *Deutsches Ärzteblatt International* 110 (4): 52–57. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0052>.

- Handoll, H H G, M J Farrar, J McBirnie, G M Tytherleigh-Strong, A A Milne, and W J Gillespie. 2002. "Heparin, Low Molecular Weight Heparin and Physical Methods for Preventing Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Following Surgery for Hip Fractures," no. 4.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000305>.
- Hans, D, C Durosier, J A Kanis, H Johansson, A M Schott-Pethelaz, and M A Krieg. 2008. "Assessment of the 10-Year Probability of Osteoporotic Hip Fracture Combining Clinical Risk Factors and Heel Bone Ultrasound: The EPISEM Prospective Cohort of 12,958 Elderly Women." *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 23 (7): 1045–51. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080229>.
- Hans, D, F Hartl, S Tahintzi-Zawadynski, and M A Krieg. 2002. "Knochendichtemessung Mit Ultraschall Und Screening." *J Menopause* 9 (4): 20–24.
- Hans, D, and M A Krieg. 2009. "Quantitative Ultrasound for the Detection and Management of Osteoporosis." *Salud Pública de México* 51 (1): s25–37. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342009000700006>.
- Hans, D, A M Schott, F Duboeuf, C Durosier, and P J Meunier. 2004. "Does Follow-up Duration Influence the Ultrasound and DXA Prediction of Hip Fracture? The EPIDOS Prospective Study." *Bone* 35 (2): 357–63. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.04.009>.
- Häussler, B, H Gothe, S Mangiapane, G Glaeske, L Pientka, and D Felsenberg. 2007. "Epidemiology, Treatment and Costs of Osteoporosis in Germany - The BoneEVA Study." *Osteoporosis International* 18 (1): 77–84. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0206-y>.
- Heikkilä, K, J Pearce, M Mäki, and K Kaukinen. 2015. "Celiac Disease and Bone Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100 (1): 25–34. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1858>.
- Herold, G. 2015. *Innere Medizin*.
- Hill, T R, and T J Aspray. 2017. "The Role of Vitamin D in Maintaining Bone Health in Older People." *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 9 (4). SAGE Publications: 89–95. <https://doi.org/10.1177/1759720X17692502>.
- Hofbauer, L C, C Hamann, and P R Ebeling. 2010. "Approach to the Patient with

- Secondary Osteoporosis." *European Journal of Endocrinology* 162 (6): 1009–20. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0015>.
- Högler, W, and N Shaw. 2010. "Childhood Growth Hormone Deficiency, Bone Density, Structures and Fractures: Scrutinizing the Evidence." *Clinical Endocrinology* 72 (3): 281–89. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03686.x>.
- Hollaender, R, F Hartl, M A Krieg, A Tyndall, C Geuckel, C Buitrago-Tellez, M Manghani, M Kraenzlin, R Theiler, and D Hans. 2009. "Prospective Evaluation of Risk of Vertebral Fractures Using Quantitative Ultrasound Measurements and Bone Mineral Density in a Population-Based Sample of Postmenopausal Women: Results of the Basel Osteoporosis Study." *Ann Rheum Dis* 68: 391–96.
- Hoorn, E J, F Rivadeneira, J B J Van Meurs, G Ziere, B H C Stricker, A Hofman, H A P Pols, R Zietse, A G Uitterlinden, and M C Zillikens. 2011. "Mild Hyponatremia as a Risk Factor for Fractures: The Rotterdam Study." *Journal of Bone and Mineral Research* 26 (8): 1822–28. <https://doi.org/10.1002/jbmr.380>.
- Icks, A, B Haastert, M Wildner, C Becker, and G Meyer. 2008. "Trend of Hip Fracture Incidence in Germany 1995-2004: A Population-Based Study." *Osteoporosis International* 19 (8): 1139–45. <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0534-6>.
- IGEA. 2001. *Bone Profiler/IGEA Bedienungsanleitung*. Carpi, Italy.
- Ioannidis, G, A Papaioannou, W M. Hopman, N Akhtar-Danesh, T Anastassiades, L Pickard, C C Kennedy, et al. 2009. "Relation between Fractures and Mortality: Results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study." *Cmaj* 181 (5): 265–71. <https://doi.org/10.1503/cmaj.081720>.
- ISCD. 2013. "ISCD Official Positions - Adult." 2013. <https://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/>.
- Jenkins, D K. 2001. "Assessing Bone Mass with the QUS-2® Calcaneal Ultrasonometer." *Transplantation*. [http://biomedx.com/bones/docs/QUS-2\\_Review.pdf](http://biomedx.com/bones/docs/QUS-2_Review.pdf).
- Jin, N, S Lin, Y Zhang, and F Chen. 2010. "Assess the Discrimination of Achilles InSight Calcaneus Quantitative Ultrasound Device for Osteoporosis in Chinese Women: Compared with Dual Energy X-Ray Absorptiometry

- Measurements.” *European Journal of Radiology* 76 (2). Elsevier Ireland Ltd: 265–68. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.05.046>.
- Johansson, H, J A Kanis, A Odén, E McCloskey, R D Chapurlat, C Christiansen, S R Cummings, et al. 2014. “J BMR A Meta - Analysis of the Association of Fracture Risk and Body Mass Index in Women” 29 (1): 223–33. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2017>.
- Johansson, H, J A Kanis, A Odén, E V McCloskey, R D Chapurlat, C Christiansen, S R Cummings, et al. 2014. “A Meta-Analysis of the Association of Fracture Risk and BMI in Women.” *J Bone Mineral Res.* 29 (1): 223–33.
- Johansson, H, A Odén, J A Kanis, E V McCloskey, H A Morris, C Cooper, and S Vasikaran. 2014. “A Meta-Analysis of Reference Markers of Bone Turnover for Prediction of Fracture.” *Calcified Tissue International* 94 (5): 560–67. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9842-y>.
- Jokinen, H, P Pulkkinen, J Korpelainen, J Heikkinen, S Keinänen-Kiukaanniemi, T Jämsä, and R Korpelainen. 2010. “Risk Factors for Cervical and Trochanteric Hip Fractures in Elderly Women: A Population-Based 10-Year Follow-up Study.” *Calcified Tissue International* 87 (1): 44–51. <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9382-z>.
- Kanis, J A. 2007. “Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level.” *World Health*, 339. [http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf).
- Kanis, J A, H Johansson, A Oden, O Johnell, C De Laet, J A Eisman, E V McCloskey, et al. 2004. “A Family History of Fracture and Fracture Risk: A Meta-Analysis.” *Bone* 35 (5): 1029–37. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.06.017>.
- Kanis, J A, H Johansson, A Oden, and E V McCloskey. 2005. “Assessment of Fracture Risk.” *Osteoporosis International*, 581–89. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.04.061>.
- Kanis, J A, O Johnell, C De Laet, H Johansson, A Oden, P Delmas, J Eisman, et al. 2004. “A Meta-Analysis of Previous Fracture and Subsequent Fracture Risk.” *Bone* 35 (2): 375–82. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.03.024>.
- Kanis, J A, O Johnell, A Oden, A Dawson, C De Laet, and B Jonsson. 2001. “Ten Year Probabilities of Osteoporotic Fractures according to BMD and

- Diagnostic Thresholds.” *Osteoporosis International* 12 (12): 989–95.  
<https://doi.org/10.1007/s001980170006>.
- Kanis, J A, O Johnell, A Oden, H Johansson, C De Laet, J A Eisman, C De Laet, et al. 2005. “Smoking and Fracture Risk: A Meta-Analysis,” 155–62.  
<https://doi.org/10.1007/s00198-004-1640-3>.
- Kanis, J A, E V McCloskey, and H Johansson. 2010. “Development and Use of FRAX ® in Osteoporosis,” 407–13. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1253-y>.
- Kanis, J A, A Odén, E V McCloskey, H Johansson, D A Wahl, and C Cooper. 2012. “A Systematic Review of Hip Fracture Incidence and Probability of Fracture Worldwide.” *Osteoporosis International* 23 (9): 2239–56.  
<https://doi.org/10.1007/s00198-012-1964-3>.
- Kanis, J, O Johnell, B Gullberg, E Allander, L Elffors, J Rastam, J Dequeker, et al. 1999. “Risk Factors for Hip Fracture in Men from Southern Europe: The MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study.” *Osteoporosis International* 9 (1): 45–54.
- Kann, P H. 2001. “Osteodensitometrie Und Ultraschalluntersuchungen Des Knochens - Methoden, Indikationen Und Aussagekraft.” *Der Orthopäde* 30: 437–43.
- Kauffmann, G, R Sauer, and W Weber. 2011. *Radiologie*.
- Khalili, H, E S Huang, B C Jacobson, C A Camargo, D Feskanich, and A T Chan. 2012. “Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Hip Fracture in Relation to Dietary and Lifestyle Factors: A Prospective Cohort Study.” *Bmj* 344 (jan30 5): e372–e372. <https://doi.org/10.1136/bmj.e372>.
- Khaw, K T, J Reeve, R Luben, S Bingham, A Welch, N Wareham, S Oakes, and N Day. 2004. “Prediction of Total and Hip Fracture Risk in Men and Women by Quantitative Ultrasound of the Calcaneus: EPIC-Norfolk Prospective Population Study.” *Lancet* 363 (9404): 197–202.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)15325-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)15325-1).
- Kim, S Y, S Schneeweiss, J Liu, G W Daniel, C L Chang, K Garneau, and D H Solomon. 2010. “Risk of Osteoporotic Fracture in a Large Population-Based Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis.” *Arthritis Research & Therapy* 12 (4): R154. <https://doi.org/10.1186/ar3107>.
- Kostuj, T, R Smektala, U Schulze-Raestrup, and C Müller-Mai. 2013. “[The

- Influence of Timing of Surgery on Mortality and Early Complications in Femoral Neck Fractures, by Surgical Procedure: An Analysis of 22,566 Cases from the German External Quality Assurance Program].” *Der Unfallchirurg*. <https://doi.org/10.1007/s00113-011-2071-1>.
- Krieg, M A, R Barkmann, S Gonnelli, A Steward, D C Bauer, L Del Rio Barquerio, J J Kaufman, et al. 2008. “Quantitative Ultrasound in the Management of Osteoporosis: The 2007 ISCD Official Positions.” *J Clin Densitom* 11 (1): 163–87.
- Krieg, M A, J Cornuz, C Ruffieux, G Van Melle, D Büche, M A Dambacher, D Hans, et al. 2006. “Prediction of Hip Fracture Risk by Quantitative Ultrasound in More than 7000 Swiss Women > or =70 Years of Age: Comparison of Three Technologically Different Bone Ultrasound Devices in the SEMOF Study.” *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 21 (9): 1457–63. <https://doi.org/10.1359/jbmr.060615>.
- Kristinsson, S Y, M Tang, R M Pfeiffer, M Björkholm, C Blimark, A Wahlin, I Turesson, et al. 2010. “Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Risk of Skeletal Fractures : A Population-Based Study Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance and Risk of Skeletal Fractures : A Population-Based Study” 116 (15): 2651–55. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-282848>.
- Langenbeck, U. 2005. “Erb- Und Umweltfaktoren in Der Entstehung Der Osteoporose: Wege Zu Prädiktion Und Prävention.” *Deutsches Ärzteblatt* 102.
- Leslie, W D, L M Lix, H Johansson, A Oden, E McCloskey, and J A Kanis. 2011. “Spine-Hip Discordance and Fracture Risk Assessment: A Physician-Friendly FRAX Enhancement.” *Osteoporosis International* 22 (3): 839–47. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1461-5>.
- Lewis, C E, S K Ewing, B C Taylor, J M Shikany, H A Fink, K E Ensrud, E Barrett-Connor, S R Cummings, and E Orwoll. 2007. “Predictors of Non-Spine Fracture in Elderly Men: The MrOS Study.” *Journal of Bone and Mineral Research* 22 (2): 211–19. <https://doi.org/10.1359/jbmr.061017>.
- Liang, Y, and L Wang. 2017. “Alzheimer’s Disease Is an Important Risk Factor of Fractures: A Meta-Analysis of Cohort Studies.” *Molecular Neurobiology* 54

- (5). *Molecular Neurobiology*: 3230–35. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9841-2>.
- Lin, M R, H F Hwang, P S Lin, and C Y Chen. 2014. "Relations of Osteoporosis and Follow-up Duration to Recurrent Falls in Older Men and Women." *Osteoporosis International* 25 (3): 863–71. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2549-5>.
- Liu, Y, J P Liu, and Y Xia. 2014. "Chinese Herbal Medicines for Treating Osteoporosis (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005467.pub2>. [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com).
- Loke, Y K, R Cavallazzi, and S Singh. 2011. "Risk of Fractures with Inhaled Corticosteroids in COPD: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials and Observational Studies." *Thorax* 66 (8): 699–708. <https://doi.org/10.1136/thx.2011.160028>.
- Loke, Y K, D Gilbert, M Thavarajah, P Blanco, and A M Wilson. 2015. "Bone Mineral Density and Fracture Risk with Long-Term Use of Inhaled Corticosteroids in Patients with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis." *BMJ Open* 5 (11): e008554. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008554>.
- Loke, Y K, S Singh, and C D Furberg. 2009. "Long-Term Use of Thiazolidinediones and Fractures in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis." *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne* 180 (1): 32–39. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080486>.
- MacLaughlin, J, and M F Holick. 1985. "Aging Decreases the Capacity of Human Skin to Produce Vitamin D3." *The Journal of Clinical Investigation* 76 (4). American Society for Clinical Investigation: 1536–38. <https://doi.org/10.1172/JCI112134>.
- Majumdar, S R, C Villa-Roel, K J Lyons, and B H Rowe. 2010. "Prevalence and Predictors of Vertebral Fracture in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease." *Respiratory Medicine* 104 (2). Elsevier Ltd: 260–66. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.09.013>.
- Mao, Y J, J Wei, L Zhou, M Y Wang, and J G Su. 2005. "Related Factor Analysis of Avascular Necrosis of the Femoral Head after Internal Fixation with Cannulated Screws in Femoral Neck Fractures." *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*

85 (46): 3256–59.

- Margolis, K L, K E Ensrud, P J Schreiner, and H K Tabor. 2000. "Body Size and the Risk for Fractures in Older Women." *Ann Intern Med*.
- Marín, F, J González-Macías, A Díez-Pérez, S Palma, and M Delgado-Rodríguez. 2006. "Relationship between Bone Quantitative Ultrasound and Fractures: A Meta-Analysis." *Journal of Bone and Mineral Research : The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 21 (7): 1126–35. <https://doi.org/10.1359/jbmr.060417>.
- Marques, A, R J O Ferreira, E Santos, E Loza, L Carmona, and J A Pereira Da Silva. 2015. "The Accuracy of Osteoporotic Fracture Risk Prediction Tools: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Annals of the Rheumatic Diseases* 74 (11): 1958–67. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207907>.
- McCloskey, E V, H Johansson, A Oden, M Austin, E Siris, A Wang, E M Lewiecki, R Lorenc, C Libanati, and J A Kanis. 2012. "Denosumab Reduces the Risk of Osteoporotic Fractures in Postmenopausal Women, Particularly in Those with Moderate to High Fracture Risk as Assessed with FRAX." *Journal of Bone and Mineral Research* 27 (7): 1480–86. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1606>.
- Müller, M E, S Nazarian, P Koch, and J Schatzker. 1990. *The Comprehensive Classification of Fractures of Long Bones*. Heidelberg, New York: Springer Verlag.
- Nayak, S, D L Edwards, A A Saleh, and S L Greenspan. 2014. "Performance of Risk Assessment Instruments for Predicting Osteoporotic Fracture Risk : A Systematic Review," 23–49. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2504-5>.
- Nevitt, M C, S R Cummings, K L Stone, L Palermo, D M Black, D C Bauer, H K Genant, et al. 2005. "Risk Factors for a First-Incident Radiographic Vertebral Fracture in Women ≥65 Years of Age - The Study of Osteoporotic Fractures." *Journal of Bone and Mineral Research* 20 (1).
- Niethard, F U, J Pfeil, and P Biberthaler. 2017. *Duale Reihe - Orthopädie Und Unfallchirurgie*. 8. Auflage. Thieme.
- NIH Consensus Statement, NIH. 2000. "Osteoporosis Prevention , Diagnosis , and Therapy" 17 (1): 1–36.
- Njeh, C F, C M Boivin, and C M Langton. 1997. "The Role of Ultrasound in the



- Assessment of Osteoporosis: A Review.” *Osteoporos Int* 7 (1): 7–22.
- Njeh, C F, T Fuerst, E Diessel, and H K Genant. 2001. “Is Quantitative Ultrasound Dependent on Bone Structure? A Reflection.” *Osteoporosis International* 12 (1): 1–15.
- Njeh, C F, J Hans, J Li, B Fan, T Fuerst, Y Q He, E Tsuda-Futami, Y Lu, C Y Wu, and H K Genant. 2000. “Comparison of Six Calcaneal Quantitative Ultrasound Devices: Precision and Hip Fracture Discrimination.” *Osteoporosis International*, 1051–62.
- Nyquist, F, P Gärdsell, I Sernbo, J O Jeppsson, and O Johnell. 1998. “Assessment of Sex Hormones and Bone Mineral Density in Relation to Occurrence of Fracture in Men: A Prospective Population-Based Study.” *Bone* 22 (2): 147–51. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(97\)00250-0](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(97)00250-0).
- Paller, C J, M S Shiels, S Rohrmann, S Basaria, N Rifai, W Nelson, E A Platz, and A Dobs. 2009. “Relationship of Sex Steroid Hormones with Bone Mineral Density (BMD) in a Nationally Representative Sample of Men.” *Clinical Endocrinology* 70 (1): 26–34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03300.x>.
- Pape, H C, A Kurtz, and S Silbernagel. 2018. *Physiologie*. 8. Auflage. Thieme.
- Pauwels, F. 1935. *Der Schenkelhalsbruch Ein Mechanisches Problem*. Stuttgart: Ferdinand Enke.
- Pluijm, S M F, W C Graafmans, L M Bouter, and P Lips. 1999. “International Original Article Ultrasound Measurements for the Prediction of Osteoporotic Fractures in Elderly People,” 550–56.
- Pluskiewicz, W, and B Drozdowska. 1998. “Ultrasound Measurement of Proximal Phalanges in a Normal Polish Female Population.” *Osteoporosis International* 8 (4): 349–54. <https://doi.org/10.1007/s001980050074>.
- Pritchard, J M, L M Giangregorio, G Ioannidis, A Papaioannou, J D Adachi, and W D Leslie. 2012. “Ankle Fractures Do Not Predict Osteoporotic Fractures in Women with or without Diabetes,” 957–62. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1648-4>.
- Rabenda, V, D Nicolet, C Beaudart, O Bruyère, and J Y Reginster. 2013. “Relationship between Use of Antidepressants and Risk of Fractures: A Meta-Analysis.” *Osteoporosis International* 24 (1): 121–37. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2015-9>.

- Ricci, W M, G J D Rocca, C Combs, and J Borrelli. 2007. "The Medical and Economic Impact of Preoperative Cardiac Testing in Elderly Patients with Hip Fractures." *Injury* 38 (SUPPL. 3): 49–52.  
<https://doi.org/10.1016/j.injury.2007.08.011>.
- Roy, D K, T W O'Neill, J D Finn, M Lunt, A J Silman, D Felsenberg, D Banzer, et al. 2003. "Determinants of Incident Vertebral Fracture in Men and Women : Results from the European Prospective Osteoporosis Study ( EPOS ) \*," 19–26. <https://doi.org/10.1007/s00198-002-1317-8>.
- Ruan, J, X Gong, J Kong, H Wang, X Zheng, and T Chen. 2015. "Effect of B Vitamin (Folate, B6, and B12) Supplementation on Osteoporotic Fracture and Bone Turnover Markers: A Meta-Analysis." *Medical Science Monitor* 21: 875–81. <https://doi.org/10.12659/MSM.893310>.
- SBH the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. 1997. "Bone Density Measurement - a Systematic Review." *J Intern Med Suppl.* 739: 1–60.
- Scheidt-Nave, C, D Banzer, and K Abendroth. 1997. "Schlussbericht Multizentrische Studie Zu Verteilung, Determination Und Prädiktivem Wert Der Knochendichte in Der Deutschen Bevölkerung Förderprojekt Des Bundesministeriums Für Forschung Und Technologie."
- Schoene, D, S M S Wu, A S Mikolaizak, J C Menant, S T Smith, K Delbaere, and S R Lord. 2013. "Discriminative Ability and Predictive Validity of the Timed up and Go Test in Identifying Older People Who Fall: Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of the American Geriatrics Society*.  
<https://doi.org/10.1111/jgs.12106>.
- Schott, A M, D Hans, F Duboeuf, P Dargent-Molina, T Hajri, G Bréart, and P J Meunier. 2005. "Quantitative Ultrasound Parameters as Well as Bone Mineral Density Are Better Predictors of Trochanteric than Cervical Hip Fractures in Elderly Women. Results from the EPIDOS Study." *Bone* 37 (6): 858–63. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.06.024>.
- Schurch, M A, R Rizzoli, D Slosman, L Vadas, P Vergnaud, and J P Bonjour. 1998. "Protein Supplements Increase Serum Insulin-like Growth Factor-I Levels and Attenuate Proximal Femur Bone Loss in Patients with Recent Hip Fracture: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial." *Annals of Internal Medicine* 128 (10): 801–9.

- Schwartz, A V, E Vittinghoff, D C Bauer, T A Hillier, E S Strotmeyer, K E Ensrud, M G Donaldson, et al. 2012. "Association of BMD and FRAX Score with Risk of Fracture in Older Adults with Type 2 Diabetes." *Jama* 305 (21): 2184–92. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.715.Association>.
- Schwarz, P, N R Jorgensen, L Mosekilde, and P Vestergaard. 2011. "The Evidence for Efficacy of Osteoporosis Treatment in Men with Primary Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Antiresorptive and Anabolic Treatment in Men." *Journal of Osteoporosis* 2011: 1–9. <https://doi.org/10.4061/2011/259818>.
- Seifert-Klauss, V. 2007. *Peri- Und Postmenopause. Gynäkologie Und Geburtshilfe*. München, Jena: Urban & Fischer.
- Sennerby, U, H Melhus, R Gedeberg, L Byberg, H Garmo, A Ahlbom, N L Pedersen, and K Michaelsson. 2009. "Cardiovascular Diseases and Risk of Hip Fracture." *Jama* 302 (15): 1666–73. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1463>.
- Shen, G S, Y Li, G Y Zhao, H B Zhou, Z G Xie, W Xu, Hai Nan Chen, Qi Rong Dong, and You Jia Xu. 2015. "Cigarette Smoking and Risk of Hip Fracture in Women: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies." *Injury* 46 (7). Elsevier Ltd: 1333–40. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2015.04.008>.
- Singh, M, N Magon, and T Singh. 2012. "Major and Minor Discordance in the Diagnosis of Postmenopausal Osteoporosis among Indian Women Using Hip and Spine Dual-Energy X-Ray Absorptiometry." *J Midlife Health* 3 (2): 76–80.
- Siris, E S, J A Simon, I P Barton, M R McClung, and A Grauer. 2008. "Effects of Risedronate on Fracture Risk in Postmenopausal Women with Osteopenia." *Osteoporosis International* 19 (5): 681–86. <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0493-y>.
- Solmi, M, N Veronese, C U Correll, A Favaro, P Santonastaso, L Caregaro, D Vancampfort, C Luchini, M De Hert, and B Stubbs. 2016. "Bone Mineral Density, Osteoporosis, and Fractures among People with Eating Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 133 (5): 341–51. <https://doi.org/10.1111/acps.12556>.
- Solomon, D H, H Mogun, K Garneau, and M A Fischer. 2011. "Risk of Fractures in Older Adults Using Antihypertensive Medications." *Journal of Bone and*

- Mineral Research* 26 (7): 1561–67. <https://doi.org/10.1002/jbmr.356>.
- Staa, T P Van, H G M Leufkens, and C Cooper. 2002. "International Review Article The Epidemiology of Corticosteroid-Induced Osteoporosis : A" 44: 777–87.
- Stewart, A, V Kumar, and D M Reid. 2006. "Long-Term Fracture Prediction by DXA and QUS: A 10-Year Prospective Study." *Journal of Bone and Mineral Research* 21 (3): 413–18. <https://doi.org/10.1359/JBMR.051205>.
- Stubbs, B, F Gaughran, A J Mitchell, M De Hert, R Farmer, A Soundy, S Rosenbaum, and D Vancampfort. 2015. "Schizophrenia and the Risk of Fractures: A Systematic Review and Comparative Meta-Analysis." *General Hospital Psychiatry* 37 (2). Elsevier Inc.: 126–33. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.01.004>.
- Teng, Z, Y Zhu, F Wu, Y Zhu, X Zhang, C Zhang, S Wang, and L Zhang. 2015. "Opioids Contribute to Fracture Risk: A Meta-Analysis of 8 Cohort Studies." *PLoS ONE* 10 (6): 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128232>.
- Torsney, K M, A J Noyce, K M Doherty, J P Bestwick, R Dobson, and A J Lees. 2014. "Bone Health in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 85 (10): 1159–66. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307307>.
- Tran, B N H, N D Nguyen, V X Nguyen, J R Center, J A Eisman, and T V Nguyen. 2011. "Genetic Profiling and Individualized Prognosis of Fracture." *Journal of Bone and Mineral Research* 26 (2): 414–19. <https://doi.org/10.1002/jbmr.219>.
- Turner, R T, B L Riggs, and T C Spelsberg. 1994. "Skeletal Effects of Estrogen. [Review] [308 Refs]." *Endocr Rev* 15 (3): 275–300.
- Universität Bern. 2014. "Kompressionsfrakturen Der Wirbelkörper - Einteilung Nach Genant." 2014. [www.radiosurf.ch](http://www.radiosurf.ch).
- User Guide. 2004. "Sunlight Omnisense 7000S/8000S."
- Vestergaard, P. 2007. "Discrepancies in Bone Mineral Density and Fracture Risk in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes - A Meta-Analysis." *Osteoporosis International* 18 (4): 427–44. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0253-4>.
- Vestergaard, P, and L Mosekilde. 2004. "Hyperthyroidism, Bone Mineral, and Fracture Risk - a Meta-Analysis." *Thyroid* 13 (6): 585–93.

- Villar, R N, S M Allen, and S J Barnes. 1986. "Hip Fractures in Healthy Patients: Operative Delay versus Prognosis." *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 293 (6556): 1203–4.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.293.6556.1203>.
- Vosse, D, R Landewé, D Van Der Heijde, S Van Der Linden, T P Van Staa, and P Geusens. 2009. "Ankylosing Spondylitis and the Risk of Fracture: Results from a Large Primary Care-Based Nested Casecontrol Study." *Annals of the Rheumatic Diseases* 68 (12): 1839–42.  
<https://doi.org/10.1136/ard.2008.100503>.
- Wang, X, S Yan, C Liu, Y Xu, L Wan, Y Wang, W Gao, et al. 2016. "Fracture Risk and Bone Mineral Density Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Osteoporosis International* 27 (4): 1413–23. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3449-7>.
- WHO. 1994. "Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis: Synopsis of a WHO Report." *Osteoporosis International*. <https://doi.org/10.1007/BF01622200>.
- Wilson, S, C A Sharp, and M W J Davie. 2012. "Health-Related Quality of Life in Patients with Osteoporosis in the Absence of Vertebral Fracture: A Systematic Review." *Osteoporosis International* 23 (12): 2749–68.  
<https://doi.org/10.1007/s00198-012-2050-6>.
- Wüster, C, J Pereira-Lima, C Beck, M Götz, W Paetzold, K Brandt, C Scheidt-Nave, and R Ziegler. 1995. "Quantitative Ultraschall-Densitometrie (QUS) Zur Osteoporose-Risiko-Beurteilung: Referenzdaten Für Verschiedene Meßstellen-Grenzen Und Einsatzmöglichkeiten." *Der Frauenarzt* 36: 1304–14.
- Wüster, Christian, Klaus Engels, Rolf Dieter Hesch, Peyman Hadji, and Jasmin Yazdan Pourfard. 1998. "Messwertinterpretation in Der Osteodensitometrie: Von Frakturschwelle Und Prozenten Hin Zu T- Und Z-Werten." *Deutsches Ärzteblatt* 95 (41): 55.  
[http://data.aerzteblatt.org/pdf/95/41/a2547\\_1.pdf%5Cnhttp://www.aerzteblatt.de/pdf/95/41/a2547\\_1.pdf?ts=28.07.2004+07%3A54%3A00](http://data.aerzteblatt.org/pdf/95/41/a2547_1.pdf%5Cnhttp://www.aerzteblatt.de/pdf/95/41/a2547_1.pdf?ts=28.07.2004+07%3A54%3A00).
- Xiao, F, X Qu, Z Zhai, C Jiang, H Li, X Liu, Z Ouyang, and D Gu. 2014. "Association between Loop Diuretic Use and Fracture Risk." *Osteoporosis International* 26 (2): 775–84. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2979-8>.

- Yang, J, X Hu, Q Zhang, H Cao, J Wang, and B Liu. 2012. "Homocysteine Level and Risk of Fracture: A Meta-Analysis and Systematic Review." *Bone* 51 (3). Elsevier Inc.: 376–82. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.05.024>.
- Young, Y, A H Myers, and G Provenzano. 2001. "Factors Associated with Time to First Hip Fracture."
- Yuan, Z C, H Mo, J Guan, J L He, and Z J Wu. 2016. "关于卒中后骨折风险的13项队列研究的meta分析Risk of Hip Fracture Following Stroke, a Meta-Analysis of 13 Cohort Studies." *Osteoporos Int*, 2673–79. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3603-x>.
- Zhu, K, A Devine, J R Lewis, S S Dhaliwal, and R L Prince. 2011. "Timed up and Go' Test and Bone Mineral Density Measurement for Fracture Prediction." *Archives of Internal Medicine* 171 (18): 1655–61. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.434>.
- Ziller, V, M Ziller, and P Hadji. 2007. *Leitliniengerechte Diagnostik Und Therapie Der Postmenopausalen Osteoporose. Gynäkologie, Geburtsmedizin Und Gynäkologische Endokrinologie*. Akademos Wissenschaftsverlag.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AD-SOS	Amplitude dependent speed of sound
AUC	Area under the curve
ANOVA	Varianzanalyse = Analysis of Variance
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BUA	Breitband-Ultraschall-Abschwächung = Broadband Ultrasound Attenuation
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
cm <sup>3</sup>	Kubikzentimeter
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung = Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
CI	Konfidenzintervall
dB	Dezibel
DFT	Diskrete Fourier-Transformation
DVO	Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften
DXA	Duale Röntgen (X-Ray)-Absorptiometrie
ggf.	gegebenenfalls
Hz	Hertz
Kap.	Kapitel
keV	Kiloelektronenvolt
kHz	Kilohertz
L = LWS	Lendenwirbelsäule
M	Mittelwert
mg	Milligramm
mind.	mindestens
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
m/s	Meter pro Sekunde

n	Anzahl der Patientinnen
n.s.	nicht signifikant
OR	Odds Ratio
p	Signifikanz
p.a.	posterior-anterior
QCT	Quantitative Computertomographie
QUI	Quantitativer Ultraschall Index = Quantitative ultrasound index
QUS	Quantitativer Ultrasonometrie = Quantitativer Ultraschall
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SFI	Spinal Fracture Index
SI	Steifigkeitsindex = Stiffness Index
s.o.	siehe oben
SOS	Ultraschallgeschwindigkeit = Speed of Sound
Tab.	Tabelle
TEP	Total-Endoprothese
T-Score	Abweichung von der mittleren geschlechtsabhängigen Norm von 30-Jährigen in SD
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
u.a.	unter anderem
UBPI	Ultrasound bone profile index
USA	Vereinigte Staaten von Amerika = United States of America
V.a.	Verdacht auf
WHO	Weltgesundheitsorganisation = World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
Z-Score	Abweichung von der mittleren alters- und geschlechtsabhängigen Norm in SD
μSv	Mikrosievert



## 9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Differentialdiagnostische Unterschiede auf Ebene der Knochendichte	8
Abb. 2: Inzidenz bei Männern und Frauen im höheren Alter (A: Absolute Frakturanzahl, B: Kumulative Frakturanzahl, C: Inzidenz/100.000. Personen/Jahr)	9
Abb. 3: Knochenaufbau	10
Abb. 4: Anatomie des Knochens	11
Abb. 5: Regulation vom Calcium- und Phosphathaushalt	12
Abb. 6: Abhängigkeit zwischen Alter und Knochenmasse	13
Abb. 7: Mortalitätskurve	15
Abb. 8: Tannenbaumphänomen	22
Abb. 9: Einteilung der osteoporotischen Kompressionsfrakturen nach Genant	25
Abb. 10: Vergleich des Risikos einer Oberschenkelfraktur bei Männern und Frauen (Rot = hohes Risiko, gelb = mittleres Risiko, grün = niedriges Risiko)	33
Abb. 11: Jährliche Inzidenz von Oberschenkelhalsfrakturen bei Frauen aus verschiedenen Ländern (Rot = hohes Risiko, gelb = mittleres Risiko, grün = niedriges Risiko)	34
Abb. 12: Altersabhängige Häufigkeit von osteoporoseassoziierten Frakturen	35
Abb. 13: Einteilung der Schenkelhalsfraktur nach Garden-Typen	37
Abb. 14: Erläuterung der Müller-Klassifikation anhand eines Beispiels	38
Abb. 15: Pauwels-Klassifikation	38
Abb. 16: Therapie-Algorithmus bei Schenkelhalsfraktur	42
Abb. 17: Messung der Durchlaufzeit zwischen den Transducern	46
Abb. 18a: Frequenzspektrum des Ultraschallsignals nach Passieren von Wasser	48
Abb. 18b: Frequenzspektrum des Ultraschallsignals nach Passieren des Knochens	48
Abb. 19: Darstellung der Regressionslinie und Dämpfungsneigung	49
Abb. 20: Zusammenspiel zwischen Frequenz und Dämpfung	49
Abb. 21: Zeichenerklärung der DFT-Formel	50

Abb. 22: BUA-Unterschied zwischen gesundem und osteoporotischem Knochen	51
Abb. 23: Darstellung der Achilles-QUS-Technik	52
Abb. 24: InSight-Gerät	53
Abb. 25: Sahara-Gerät	54
Abb. 26: Beispiel eines DBM Sonic Bone Profiler-Gerätes	55
Abb. 27: Verlauf einer Ultraschallwelle nach Erreichen des Schwellenpunkts	56
Abb. 28: Zeichenerklärung	57
Abb. 29: Beispiel eines DXA-Gerätes	60
Abb. 30: OR osteoporotischer Hüftfrakturen des T-Scores von DXA und QUS-Werten. (* = $p \leq 0,05$ , ** = $p \leq 0,01$ , *** = $p \leq 0,001$ )	75
Abb. 31: OR osteoporotischer Hüftfrakturen des Z-Scores von DXA und verschiedenen QUS-Werten. (* = $p \leq 0,05$ , ** = $p \leq 0,01$ , *** = $p \leq 0,001$ )	76
Abb. 32: Odds Ratio (OR) der osteoporotischen Hüftfraktur von DXA und verschiedenen QUS-Parametern (* = $p \leq 0,05$ , ** = $p \leq 0,01$ , *** = $p \leq 0,001$ )	77

## 10 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Vergleich von Typ I- und II-Osteoporose	13
Tab. 2: Risikofaktoren	18
Tab. 3: Überblick einiger QUS-Geräte und ihre Frakturmessfähigkeit	26
Tab. 4: Einteilung der QUS-Geräte anhand der festen und variablen Transducerabstände	27
Tab. 5: Zusammenhang zwischen Alter, Geschlecht, T-Score und Therapiebeginn ( <sup>2</sup> -> Nutzung eines männlichen Referenzkollektivs)	29
Tab. 6a: Therapieindikation bei Vorliegen von Risikofaktoren	30
Tab. 6b: Therapieindikation bei Vorliegen von Risikofaktoren	31
Tab. 7: Wirkung von medikamentöser Therapie auf die Frakturreduktion	32
Tab. 8: Risikofaktoren für eine Schenkelhalsfraktur	36
Tab. 9: Sichere und unsichere Frakturzeichen bei Schenkelhalsfraktur	39
Tab. 10: Steifigkeitsindex (SI)	53
Tab. 11: Baseline-Eigenschaften von allen Patientinnen beider Kohorten (* $p \leq 0,05$ ; ** $p \leq 0,01$ ; *** $p \leq 0,001$ )	65f.
Tab. 12: Baseline-Eigenschaften der gematchten Patientinnen beider Kohorten (* $p \leq 0,05$ ; ** $p \leq 0,01$ ; *** $p \leq 0,001$ )	68
Tab. 13: Ergebnisse der ungematchten Knochenuntersuchungen (* = $p \leq$ 0,05, ** = $p \leq 0,01$ , *** = $p \leq 0,001$ )	71f.
Tab. 14: Ergebnisse der Knochendichtemessungen bei gematchtem Kollektiv	73f.

## 11 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der **Universität des Saarlandes in Homburg/Saar** waren:

Becker, Hoth, Riemenschneider, Schmitz, Speicher, Thiel, Wennemuth

Meine akademischen Lehrer an der **Philipps-Universität Marburg** waren:

Becker, Becker, Bien, Eienbröcker, Geraedts, Hadji, Hoch, Jerrentrup, Kalmus, Keber, Kinscherf, Lill, Lohoff, Maurer, Moll, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Peterlein, Plant, Pöttgen, Schulze, Schratt, Sevinc, Stahl, Thum, Timmesfeld, Völlger, Vogelmeier, Vogt, Wahl, Wößmann, Zavorotny, Zemlin

Meine akademischen Lehrer an der **Albert-Ludwig-Universität Freiburg** waren:

Becker, Eckert, Fischer, Gitsch, Gläser, Grundmann, Heinzmann, Huber, Kehl, Kern, Kieselbach, Langer, Maio, Niebling, Pollak, Schempp, Schmutz, Szabo, Thomusch

## **12 Danksagung**

Zu aller erst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Peyman Hadji für die Überlassung dieses spannenden Themas und die immerwährende Begleitung danken. Weiterhin möchte ich mich bei Olaf Hars für seine statistische Unterstützung und beim Team der Osteoporose-Ambulanz der Gynäkologie an der Universitätsklinik Marburg für die liebevolle Hilfsbereitschaft bedanken.

Ich bedanke mich auch bei meinem Mann, meiner Familie und meinen Freunden für ihre ständige Geduld und Unterstützung.

Ich möchte meinen Dank zum Ausdruck bringen, dass mir die Möglichkeit zur Verfügung stand Medizin zu studieren und eine Dissertation zu schreiben. Denn leider ist dies nicht jedem auf der Welt möglich, ob aus finanziellen, kulturellen oder religiösen Gründen.